

Année 1963 (1)

THÈSE

N°

1240 (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre DUROUX

né le 14 Novembre 1933
à Rennes (Ille-et-Vilaine)
Interne des Hôpitaux de Paris

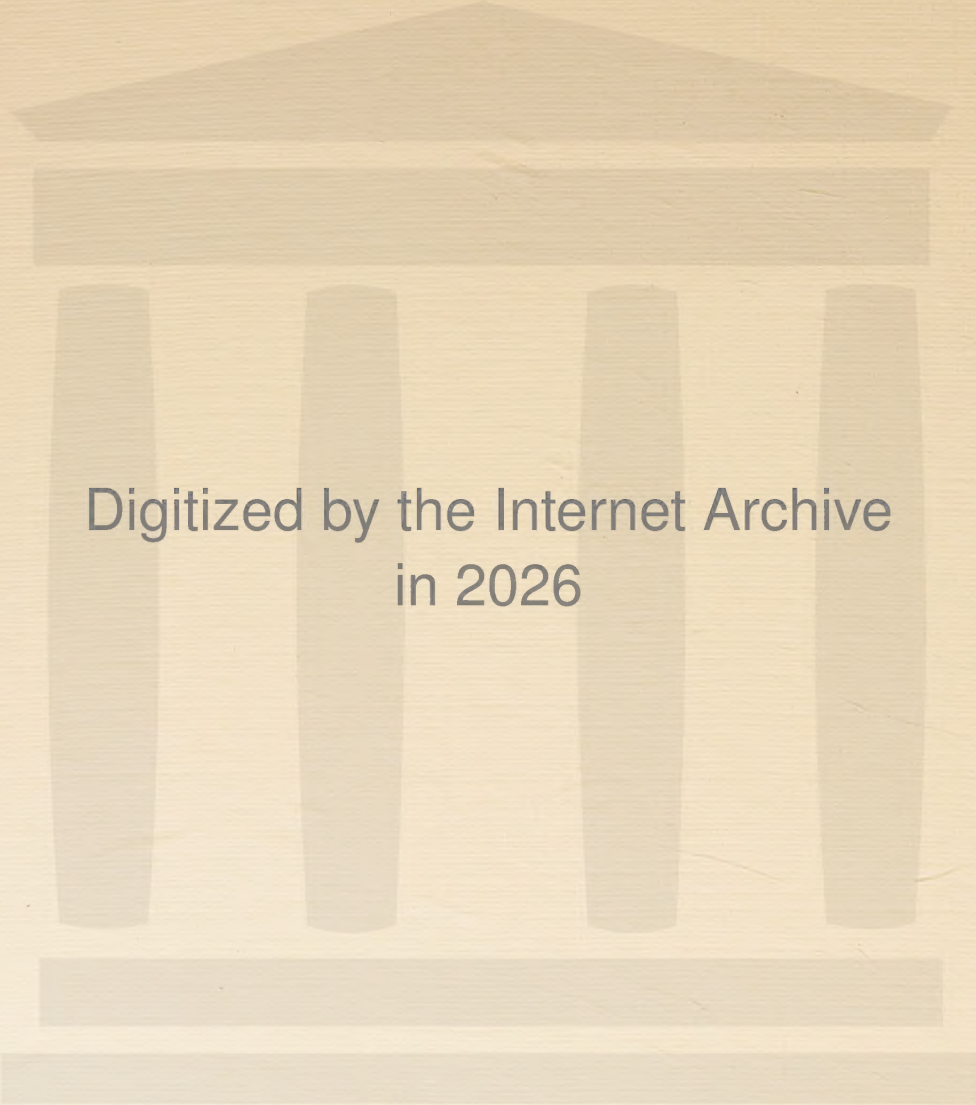
Présentée et soutenue publiquement le 19 63

ACTION DE LA CORTISONE
ET DE SES DERIVES
SUR LA SECRETION DU MUCUS
GASTRIQUE ET BRONCHIQUE

Président : M. J. TURIAF, Professeur

Ets Marcel BESSE
101 avenue de Clichy
Paris 17e

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550201_0050

Année 1963 (1)

THÈSE

N°

(2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Pierre DUROUX

né le 14 Novembre 1933

à Rennes (Ille-et-Vilaine)

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19

ACTION DE LA CORTISONE
ET DE SES DERIVES
SUR LA SECRETION DU MUCUS
GASTRIQUE ET BRONCHIQUE

Président : M. J. TURIAF, Professeur

Ets Marcel BESSE
101 avenue de Clichy
Paris 17e

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.

(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin LEGER (L.)
	Cochin ABOULKER (P.)
	Hôtel-Dieu PATEL (J.)
	Pitié GORDIER (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière SICARD (A.)
	Tenon OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut MILLIEZ (P.)
	Broussais LENÈGRE (J.)
	Cochin JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu BARIÉTY (M.)
	Lariboisière SÈZE (S. de)
	Pitié DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine KOURILSKY (R.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes) MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{ BOUR (H.)
	{ LHERMITTE (F.)
	{ PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (G.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{lle} P.) pr. s. ch.
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAGLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRÜH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neurologie	LAPRESLE (J.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LœPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (G.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHÉ (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.		MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	pr. s. ch. DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf.	Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) MARGE (J.)
		Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	DESIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque		
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibl'othécaire	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme

A mes Parents

A ma Famille

A mes Amis

A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. TURIAT

Médecin des Hôpitaux de Paris

Professeur de la Chaire de Pathologie respiratoire ,

Qui nous a inspiré le sujet de ce travail,
l'a guidé ensuite dans son exécution,

Qu'il trouve ici l'expression de mon affectueux respect et de mon admiration.

A Monsieur le Professeur Henri BOUR

En témoignage de mon affectueux attachement.

A Monsieur le Professeur Georges BROUET

En témoignage de ma profonde reconnaissance
pour son enseignement.

A Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Qui nous fit découvrir et aimer la gastro-
entérologie.

A Monsieur le Professeur Jean L E N E G R E

qu'il trouve ici l'expression de l'admiration
qu'il nous a toujours inspirée.

A Monsieur le Professeur Agrégé Jean M A R C H E

En témoignage de ma profonde reconnaissance
pour la bienveillante affection qu'il nous a
toujours témoignée.

A Monsieur le Professeur Agrégé Marcel P E R R A U L T

En témoignage de ma gratitude pour la bien-
veillance et l'indulgence qu'il nous a toujours
manifestées.

A Messieurs les Professeurs Agrégés

F. BESANCON, B. CORIENTZ, J. MAURICE.

A Monsieur le Docteur J.P. HARDOUIN

Médecin des Hôpitaux de Paris.

A Messieurs les Docteurs

G. BASSET et R. GEORGES

Médecins assistants des Hôpitaux de Paris.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux de Paris

Externat

Monsieur le Professeur	CORDIER
Monsieur le Professeur Agrégé	PERRAULT
Monsieur le Professeur	BARIETY
Monsieur le Professeur	DEBRAY
Monsieur le Professeur	MARIE
Monsieur le Professeur	LENEGRE

Externat en Premier

Monsieur le Professeur	BARIETY
Monsieur le Docteur	CELICE

Internat

Monsieur le Professeur	BOUR
Monsieur le Professeur Agrégé	PERRAULT
Monsieur le Professeur	BROUET
Monsieur le Professeur	DEBRAY
Monsieur le Professeur	LENEGRE
Monsieur le Professeur	TURIAF

ACTION DE LA CORTISONE ET DE SES DERIVES

SUR LA SECRETION DU MUCUS GASTRIQUE ET BRONCHIQUE

INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, notre Maître le Professeur TURIAF s'est attaché à préciser les indications des corticoïdes en pathologie respiratoire. Il a montré leur activité, particulièrement dans le traitement des asthmes sévères à dyspnée continue, mais au prix parfois d'accidents thérapeutiques (104 à 121). Certains d'entre eux ont une pathogénie connue qui permet souvent de les prévenir, d'autres par contre demeurent difficiles à expliquer : c'est le cas des complications gastriques.

La remarquable efficacité que la cortisone montrait pour tarir l'expectoration muqueuse des asthmatiques, fit penser que cette hormone exerçait une action antisécrétoire identique sur le mucus gastrique. D'autre part, l'observation clinique privilégiée d'un homme traité par la cortisone et soumis, du fait de lésions rénales à un régime hypoprotidique sévère, permit de soupçonner le rôle joué par la carence protéique à l'origine des complications digestives de la corticothérapie.

Ce sont sur ces données cliniques que fut entreprise, dans le Service du Professeur TURIAF, une expérimentation destinée à préciser les effets de la cortisone sur la muqueuse gastrique et bronchique du rat. Les données et les résultats de ce travail expérimental constituent l'objet de cette thèse.

Après un rappel de quelques notions concernant la chimie, la physique, et la physiologie du mucus gastrique et bronchique, nous étudierons le protocole de cette expérimentation et ses résultats. Dans les chapitres suivants, nous résumerons les faits expérimentaux et cliniques déjà acquis et nous tenterons enfin d'en préciser les mécanismes d'action.

RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS CONCERNANT LA CHIMIE,
LES PROPRIETES PHYSIQUES,
LA PHYSIOLOGIE DU MUCUS GASTRIQUE ET BRONCHIQUE

MUCUS GASTRIQUE

A - STRUCTURE CHIMIQUE DU MUCUS GASTRIQUE

I.- LES PREMIERES TENTATIVES D'ISOLEMENT (44) aboutirent à individualiser au sein du mucus gastrique, deux fractions distinctes :

- d'une part, le mucus visible secrété par les cellules du revêtement épithélial.
- d'autre part, le mucus dissous, qu'il est possible d'isoler après précipitation sélective. Ce mucus est lui-même composé d'une mucoprotéose dissoute et d'une mucoprotéine gastrique glandulaire.

La première de ces mucoprotéines est secrétée par les cellules de l'épithélium de revêtement; elle représente un produit plus ou moins dégradé du mucus visible après son hydrolyse pepsique. En clinique le dosage de la mucoprotéose dissoute est sujet à caution, car les taux physiologiques sont très variables d'un sujet à un autre, le seul oedème de la muqueuse élève les chiffres normaux, enfin le dosage est limité par le reflux de bile dans l'estomac.

La mucoprotéine gastrique glandulaire est secrétée exclusivement par les cellules à mucus du collet des glandes fundiques; elle représente vraisemblablement le facteur intrinsèque de Castle. Son dosage est moins sujet à critique que celui de la mucoprotéose dissoute.

II - LES TRAVAUX ULTERIEURS ont démontré que ces fractions possédaient une structure chimique beaucoup plus complexe, dont quelques éléments seulement sont actuellement bien connus : ce sont les macromolécules protidiques d'une part, les électrolytes d'autre part.

a - *Macromolécules* : de nombreux écueils techniques devant être surmontés, leur structure chimique est encore mal précisée : en effet, l'analyse d'échantillons de suc ou de muqueuse gastrique, déjà autolysés ou contaminés par les sécrétions salivaires, donnent des résultats erronés; il est, de plus, nécessaire de préciser certains facteurs tels que le pH du milieu ou l'état fonctionnel des cellules sécrétrices.

Pour limiter ces difficultés, de multiples artifices ont été imaginés : étude des sécrétions sur des organes ou des fragments d'organes isolés, emploi de solutions tampons neutralisant l'acidité gastrique, analyse des seules sécrétions achlorhydriques.

Après dialyse, les macromolécules gastriques suivantes ont été isolées : protéines, mucopolysaccharides acides, glycoprotéines neutres, glycoprotéines acides, acides nucléiques. (61).

- a) Protéines : celles-ci, selon WERNER, (127) HOROWITZ et HOLLANDER, (60) GLASS, (49) représentent 60 à 75 % des macromolécules présentes dans le suc et la muqueuse gastrique; ces protéines ont des propriétés électrophorétiques identiques à celles du sérum. Elles sont essentiellement représentées par la sérum albumine et en quantité moindre par les globulines α , β , γ . Leur sécrétion continue dans la lumière gastrique permet de penser qu'il existe très probablement une transsudation des protéines des liquides interstitiels à travers la muqueuse gastrique.

La plupart des enzymes protéolytiques du suc gastrique ont une structure protidique : pepsinogène, pepsine. En dehors de cette activité enzymatique, le rôle joué par les protéines gastriques est mal connu : plusieurs faits suggèrent cependant qu'elles conditionnent en même temps que les mucines acides, la viscosité des sécrétions muqueuses.

- b) Mucopolysaccharides acides : les mucopolysaccharides acides, moins abondants que les glycoprotéines neutres, représentent 22 % des sucres aminés. Les uns ne contiennent pas de groupements soufrés : acide galacturonique, acide iduronique; le reste, constituant la majorité, en possèdent : sulfate mucoïtique, sulfate d'héparine, sulfate chondroïtique.

La plupart des travaux mentionne l'existence, mais en faible quantité, de mucopolysaccharides acides dans le suc gastrique de l'homme et des animaux de laboratoire. Comme nous le verrons ultérieurement, l'étude qualitative des mucopolysaccharides soufrés et leur répartition au niveau de la muqueuse gastrique est facilitée par l'étude isotopique des coupes histologiques après administration de soufre radio-actif.

- c) Glycoprotéines neutres : ces glycoprotéines forment une part beaucoup plus importante des macromolécules gastriques; de plus, elles possèdent d'importantes activités biologiques. Elles sont en effet capables, après immunisation appropriée, d'induire la formation d'anticorps, agglutinant les globules rouges des groupes A, B et O. L'ensemble de ces substances, ayant une "activité de groupe sanguin" ont des caractères chimiques communs :

- 60 à 75 % de leur poids est constitué par des sucres auxquels sont liés des acides aminés et peut-être des lipides .

- toutes ces glycoprotéines contiennent du galactose, du fucose, du mannose, glucosamine, galactosamine. Chacune cependant possède une spécificité biologique qui dépend de la qualité du sucre se trouvant en position terminale dans la chaîne latérale de sa molécule.

d) Glycoprotéines acides : celles-ci sont représentées essentiellement par des Sialomucines. A l'opposé des Fucomucines, leur concentration dans le suc et la muqueuse gastrique est faible . Il en résulte un rapport

$$\frac{\text{acide sialique}}{\text{fucose}}$$

inférieur à l'unité.

e) Acides nucléiques : ils constituent une part importante des sécrétions gastriques riches en cellules desquamées. Ils n'existent pas dans le suc gastrique dépourvu de toute cellule, recueilli chez le chien après administration d'acétylcholine.

b - *Electrolytes* : dans un travail expérimental récent sur le chien, HOLLANDER (59) a montré que les cations du sérum et du suc gastrique étaient les mêmes et leur structure voisine. Ce fait suggère qu'il existe, comme pour les protéines du suc gastrique, une transsudation d'électrolytes à travers la muqueuse de l'estomac.

Le rôle joué par ces éléments chimiques est discuté :

- ils peuvent se joindre aux macromolécules protidiques pour composer les mucines gastriques.
- ils peuvent également, en modifiant leur concentration, influencer la viscosité, la composition, la disposition moléculaire, la sécrétion et l'excrétion du mucus gastrique.

III.- TRES PEU DE TRAVAUX ont été consacrés à la structure chimique du mucus gastrique pathologique. Cependant :

- GLASS a montré que les taux de mucoprotéine glandulaire étaient nettement diminués chez les sujets atteints de gastrite atrophique généralisée, et élevés chez ceux qui étaient porteurs d'ulcères gastro-duodénaux. (44.48)
- KAWASAKI a isolé au niveau de la muqueuse gastrique cancéreuse une sialomucine spécifique. (69)

- HOSKINS et ZAMCHECK ont étudié récemment la structure des macromolécules protidiques dans divers états pathologiques gastriques. (62) Ils ont trouvé :

- . chez les sujets souffrant d'ulcères duodénaux, une concentration en protéines du suc gastrique plus élevée.
- . chez ceux qui étaient porteurs d'ulcères gastriques, des taux protéiques plus bas.
- . les malades atteints d'atrophie gastrique diffuse, ont un suc gastrique riche en hexosamine et en fucose, mais par contre pauvre en protéines.
- . les concentrations en acide sialique sont les mêmes dans les différents groupes.

B - PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DU MUCUS GASTRIQUE

I - LE pH. Le mucus gastrique est un produit de sécrétion, alcalin, dont le pH est supérieur à 9,2. Des chiffres inférieurs ont parfois été signalés mais il s'agit vraisemblablement de sécrétions contaminées par de l'acide chlorhydrique. Les chiffres publiés, concernant l'équilibre acido-basique du suc gastrique, ne tiennent pas compte de l'élévation du pH, secondaire à la fuite de CO₂. Lorsque celle-ci est corrigée, les chiffres obtenus ne dépassent pas 7,2 ce qui représente le pH physiologique des milieux interstitiels.

II - LE POUVOIR TAMPON. Les valeurs du pouvoir tampon, concernant les mucus obtenus après application locale d'acetylcholine ou d'eugénol, sont respectivement de 66 et 84 milliéquivalents par litre. Ces valeurs sont celles qui ont été nécessaires pour abaisser le pH de sa valeur initiale jusqu'au pH 3,5 qui représente le début de l'acidité libre.

III - LE POUVOIR D'ADHESION, DE COHESION, D'ABSORPTION. La plus importante de ces propriétés concerne l'absorption de la pepsine qui se combinerait avec l'acide mucoïtique - sulfurique du mucus.

IV - LA VISCOSITE. Les chiffres de viscosité du mucus recueillis après administration de cholinergiques, se situent entre 30 et 260. La viscosité du mucus décroît lorsque la dilution est augmentée par l'adjonction de substances tampon possédant un pH identique à la solution primitive. Cette viscosité au contraire, augmente lorsque le pH diminue. Une perte spontanée de la viscosité est notée

lorsque le mucus, dissous à moitié, au pH 7,2, est chauffé à 37°. Le mucus visqueux peut-être liquéfié par certains enzymes : trypsine (pH = 7), papaïne + CNK (pH = 7), pectinase (pH = 5,5). La hyaluronidase (pH = 7), le lysozyme (pH = 5,3), la mucinase du serpent (pH = 5,5) sont par contre inactives.

La viscosité du para-mucus, bien que peu connue, est moindre que celle du mucus obtenue après administration d'acétylcholine ; celle du mucus recueilli après application locale d'eugénol est très élevée avec une liquéfaction spontanée plus fréquente et plus marquée. Les facteurs qui règlent cette mucolyse spontanée sont encore mal connus, qu'il s'agisse :

- d'une contamination bactérienne
- d'une mucinase gastrique spécifique
- de la plasmine, associée à une fraction globulinique
- de la cathepsine des leucocytes et des cellules desquamées
- d'une désagrégation physico-chimique.

V - ELECTROPHORESE. Les techniques et les nomenclatures des tracés électrophorétiques varient selon les auteurs. Nous retiendrons celle décrite par GLASS (45). Le tracé normal est formé de 7 à 11 pics. Celui situé le plus près de l'anode (P), représente la pepsine; les pics voisins (M1, M2, M3) et le premier pic cathodique (M4), colorés par amido-black 10 B et P.A.S. représentent les mucoprotéines gastriques; les autres pics cathodiques (X2, Y1, Y2, X1 et Z) contiennent des peptides de poids moléculaire élevé (57).

GLASS, (49) dans un article récent a analysé plusieurs centaines de tracés électrophorétiques par les méthodes chimiques habituelles des sucres, des protéides, des mucopolysaccharides. Ses résultats sont les suivants :

- la surface entourant l'anode contient un taux élevé d'acide sialique et de sulfates,
- la zone centrale est riche en hexosamines et fucose,
- dans les régions cathodiques se situent les taux les plus élevés des sucres (hexoses).

C - PROPRIETES BIOLOGIQUES DU MUCUS GASTRIQUE

Ces propriétés sont très nombreuses, elles ont fait l'objet d'un travail récent de GLASS (49). Quelques unes seulement seront signalées ici :

- les mucopolysaccharides soufrés inhibent l'activité protéolytique de la pepsine et limitent, chez les animaux d'expérience, l'étendue des ulcé-

rations traumatiques. Le rôle joué par les mucopolysaccharides chez l'homme paraît plus limité car leur taux physiologique est insuffisant pour inhiber valablement la pepsine. (61).

- Un autre matériel biologique découvert par BRUNSCHWIG (20) et étudié plus tard par CODE (29) sous le nom de gastrone, inhibe la sécrétion gastrique. Cette substance est présente dans le suc gastrique de l'homme normal, mais ses taux les plus élevés sont trouvés chez les malades atteints d'achlorhydrie histamino-résistante ou d'anémie pernicieuse. Récemment, SMITH (97) et MENGUY (83) d'une part, GLASS (49) d'autre part, ont montré que le facteur inhibant la sécrétion gastrique, se situait à la partie moyenne du champ anodique, dans une région dépourvue de radicaux protidiques mais par contre riche en sucres colorés par le P.A.S.
- Les fucomucines gastriques limitent les pertes azotées chez les rats, traités par cortisone ou hypophysectomisés. (31).

0 - PHYSIOLOGIE DU MUCUS

Un grand nombre de stimuli sont susceptibles de déclencher la sécrétion du mucus gastrique. Les produits recueillis diffèrent par leurs propriétés physiques. Les données suivantes sont extraites d'un article de F. HOLLANDER (58).

- La stimulation électrique du ganglion coeliaque ou du bout périphérique des nerfs splanchniques, fait apparaître dans le suc gastrique, un mucus peu abondant, visqueux, non acide, possédant un pouvoir de réduction élevé.

Les résultats obtenus après excitation électrique du pneumogastrique varient avec l'intensité du stimulus : une stimulation légère permet d'obtenir un mucus visqueux, non acide, une stimulation modérée des quantités importantes de mucus dissous et visible, riche en acide chlorhydrique et en pepsine. Après stimulation forte, la quantité de mucus sécrétée est minime. La mise en jeu vagale, induite par l'hypoglycémie insulinique, est comparable à une excitation électrique modérée du pneumogastrique.

- L'injection parentérale de produits cholinergiques à doses faibles, élève le taux des mucines gastriques. En application locale, ces corps chimiques libèrent un mucus très visqueux, transparent, libre de cellules desquamées.
- De nombreux corps chimiques déclenchent, en application locale, la sécrétion d'un mucus modérément visqueux, clair, libre de cellules, nommé paramucus. Ce mucus est différent de celui obtenu après application d'eugénol (3 à 5%) qui est abondant, très visqueux, opaque, riche en cellules.
- L'histamine et les hormones n'auraient aucune action mucigogue.

E - SOURCE DU MUCUS GASTRIQUE

I - CHEZ L'HOMME le mucus gastrique est sécrété d'une part, par les cellules à mucus du revêtement épithélial, d'autre part, par les cellules mucoïdes des glandes fundiques et antro-pyloriques.

- les glandes fundiques sont tubulaires, simples, droites, perpendiculaires à la surface gastrique. Elles comportent quatre types de cellules :
 - . les cellules à mucus de l'épithélium
 - . les cellules mucoïdes du collet
 - . les cellules principales pepsino-sécrétrices
 - . les cellules pariétales ou bordantes, acido-sécrétrices
- les glandes pyloriques sont tubuleuses, ramifiées. Leurs sécrétions sont exclusivement alcalines. Leurs parois sont formées uniquement par des cellules à mucus.
- les cellules à mucus de l'épithélium ont une forme cylindrique avec un noyau arrondi ou ovale occupant la base de la cellule. La chromatine est nettement visible formant des mottes irrégulières. Le cytoplasme est clair sans granulations visibles. Ces cellules ont un pôle muqueux fermé et une sécrétion continue différente des cellules caliciformes. Ces dernières n'existent pas au niveau de l'estomac.
- les cellules mucoïdes ont des aspects histologiques un peu différents : taille réduite, noyau aplati en forme de croissant. En fait, il est difficile de les distinguer et il vaut mieux recourir à des techniques histo-chimiques plus sélectives. Plusieurs inconnues subsistent encore concernant le siège de la sécrétion du mucus gastrique et le type du mucus sécrété par chacune des cellules.

II - CHEZ LE RAT. L'anatomie macroscopique de l'estomac du rat a été décrite par BERG (11), l'anatomie microscopique par STEVENS et LEBLOND (99).

Nous rappellerons que l'estomac du rat peut-être divisé en deux parts : le pré-estomac et l'estomac glandulaire.

Le pré-estomac est limité par un épithélium squameux, pluri-stratifié qui se continue avec la muqueuse oesophagienne en amont, l'estomac glandulaire en aval. La limite entre ces deux surfaces gastriques est marquée par un mur transverse, riche en tissu conjonctif et fortement coloré par le P.A.S.

L'estomac glandulaire est composé du fundus et de l'antrum; c'est à leur niveau qu'est sécrété chez le rat, le mucus gastrique. Les cellules sécrétrices sont de deux types :

- tout d'abord les cellules à colonne, bordant la surface gastrique et les orifices d'excrétion des canaux glandulaires. Ces cellules naissent de l'isthme des glandes puis migrent vers la surface. Elles contiennent des grains de mucus fortement colorés qui sont nettement visibles sur le cytoplasme basophile; les mitochondries sont disséminées autour du noyau en aggrégats denses.
- le deuxième type de cellule sécrétrice est représenté par les cellules du collet des glandes fundiques. Celles-ci forment une bande nettement individualisée située près de la surface. Elles deviennent plus profondes à la jonction avec le pré-estomac où elles se continuent avec les glandes du cardia. A la limite du fundus et de l'antrum, les glandes à mucus deviennent moins superficielles, refoulant vers la muscularis mucosae les cellules pariétales et les cellules zymogènes. En aval elles se mêlent aux cellules des glandes pyloriques. Toutes les cellules du collet des glandes fundiques ont des traits morphologiques communs : un mucus dont la structure est spumeuse, un cytoplasme très peu basophile, contenant quelques rares mitochondries.

F - HISTOCHIMIE DU MUCUS GASTRIQUE

Les travaux concernant l'histochemie des mucopolysaccharides de l'épithélium gastrique sont peu nombreux. Les études les plus complètes, après les travaux déjà anciens de LIM (80) et BABKIN (5), sont celles de CARBONELL (25) et de BELANGER (10).

- Les premiers réussirent à mettre en évidence dans l'épithélium de revêtement de la muqueuse gastrique humaine un muco-polysaccharide neutre décelé par les réactions à la métachromasie-sulfation et au P.A.S. Dans les cellules muqueuses du col, existe par ailleurs une substance possédant les caractères histochemiques d'un mucopolysaccharide acide : réaction au fer colloïdal, au bleu d'Alcian, métachromasie, positives. Ce mucopolysaccharide est riche en acide uronique car la coloration au fer colloïdal disparaît après l'adjonction d'une polygalacturonase.
- BELANGER a étudié récemment les cartilages et les muqueuses gastro-intestinales de l'homme et de plusieurs animaux d'expérience. Cet auteur conclut à l'existence d'un mucopolysaccharide acide de faible densité, libre, parfois sulfaté, au niveau de l'isthme, du puits, et du collet des glandes fundiques de l'estomac de l'homme et du rat. Ce mucopolysaccharide, mis en évidence par la réaction de HALE (52), n'existe pas dans les cellules de revêtement de l'épithélium gastrique.

Les mucopolysaccharides soufrés ont été plus étudiés car il est possible de les détecter et de les localiser après administration de soufre radio-actif. Cette technique est une méthode valable pour l'étude des sulfo-mucines (12.38) Plusieurs auteurs ont étudié ces mucopolysaccharides soufrés au niveau de la mu-

queuse gastrique, tant chez l'homme que chez le rat (8.9.66.30.32.86) . Les cellules fixant le soufre radio-actif, sont d'une part celles de l'isthme, d'autre part celles des glandes pyloriques. Les cellules mucoïdes du collet des glandes fundiques ne montrent aucune radio-activité.

MUCUS BRONCHIQUE

A - STRUCTURE CHIMIQUE DU MUCUS BRONCHIQUE

I - LA STRUCTURE CHIMIQUE DU MUCUS BRONCHIQUE est encore mal connue. Seules des études récentes sur l'expectoration de sujets atteints de maladie fibrokystique du pancréas donnent des renseignements suffisamment complets, (2.26.27.90)

- Le mucus bronchique est riche en eau puisque celle-ci représente, pour 100 gr. de sécrétions 94,79 gr. Le poids des solides atteint 5,21 gr.

La concentration des composés inorganiques (1, 13 GR, de cendres) est la suivante :

. Ca	6,2 mEq	par	gramme	de	sécrétion
. P	27 mEq	"	"	"	"
. Na	165 mEq	"	"	"	"
. Cl	162 mEq	"	"	"	"
. K	13,2 mEq	"	"	"	"

Les constituants organiques, pour 1gr de sécrétions bronchiques, se composent de :

- . 10 mg de protides sous forme de protéines
- . 9,51 mg de glucides
- . 8,4 mg de lipides

L'acide désoxyribonucléique existe dans le mucus normal : 0,28 mg/gr de sécrétion. Il possède plusieurs propriétés chimiques et physiques spécifiques : réaction à la diphénylamine positive, maximum d'absorption dans l'ultra-violet à 260 mμ, concentration en phosphore atteignant 9%; les acides aminés qui entrent dans la formation de sa molécule sont l'adénine, la guanine, la cytosine, la thymine. L'acide désoxyribonucléique est scindé par les désoxyribonucléases I et II, la streptodornase. Cette scission est suivie d'une baisse rapide de la viscosité.

- La fraction sucrée du mucus bronchique a été étudiée par BROGAN, (16) POTTER, (90) WHITE (128) et BUKANTZ. (23). L'ensemble des sucres de l'expectoration constituent moins de 50 % des solides totaux. Il s'agit de deux muco-polysaccharides qui contiennent 5,2 et 5,7 d'azote; l'un est soluble dans un mélange d'eau et de phénol à 90 %, l'autre est insoluble. Les deux muco-polysaccharides ont une structure chimique identique aux "substances de groupe sanguin" isolées dans la muqueuse gastrique, le méconium, le liquide des kystes ovariens. Parmi les sucres isolés dans ces polysaccharides, les uns sont neutres : galactose, fucose, les autres sont aminés : N-acétyl-glucosamine, N-acétyl-chondrosamine. Le composé insoluble dans l'eau et le phénol, a pu être séparé par électrophorèse en deux fractions de même vitesse électrique.

A côté de ces deux muco-polysaccharides, il a été isolé une muco-protéine plus riche en azote (8,7 %), homogène à l'électrophorèse et dont la structure sucrée à part le mannose est identique. Par ses propriétés chimiques, la muco-protéine du mucus bronchique se rapproche de celle isolée dans l'urine.

POTTER (90) sépare, parmi les sécrétions pulmonaires, trois fractions dans lesquelles il a pu isoler : glucose, galactose, mannose, fucose, acide sialique, glucosamine, galactosamine. Une structure semblable est rapportée par WERNER.

Au total, la plupart des auteurs décrivent, pour le mucus bronchique, une structure sucrée voisine; tous soulignent l'absence d'acide hexuronique, d'acide chondroitique sulfurique, ou d'acide mucoïtique sulfurique.

II - LA STRUCTURE CHIMIQUE DU MUCUS BRONCHIQUE PATHOLOGIQUE a été précisée dans la maladie fibro-kystique du pancréas (2.26.27.90) en comparant l'expectoration pathologique avec celle de sujets normaux ou souffrant de dilatation des bronches.

Les expectorations, et les sécrétions prélevées sous bronchoscopie, d'enfants atteints de muco-viscidose se distinguent à plusieurs titres :

- Les concentrations en protides, glucides, lipides, en phosphore, potassium, calcium sont augmentées; celles en sodium et chlore sont diminuées.
- Les acides désoxyribonucléiques sont plus abondants, cependant, leur structure chimique, leurs activités enzymatiques sont conservées.
- Les produits analysés sont plus pauvres en fucose, en hexosamine, plus riches en acide sialique.
- Des protéines sériques ont pu être isolées en proportions notables. (2)

D'autres auteurs (42) ont évalué le taux des glyco-protéines, particulièrement l'acide sialique dans la bronchite : il est généralement élevé, s'abaissant lorsque la bronchopneumopathie elle-même s'améliore. Le rapport qui unit acide sialique et fucose semble fixer un grand nombre des propriétés physiques du mucus bronchique pathologique (37).

B - PROPRIETES PHYSIQUES DU MUCUS BRONCHIQUE

Le mucus bronchique constitue, par la réunion de plusieurs éléments simples ou micelles, une solution colloïdale. Cet état lui confère un certain nombre de propriétés physiques. (87).

- Sa pression osmotique est faible et sa vitesse de diffusion limitée.
- Le mucus, étant incapable de traverser les membranes, peut être séparé par dialyse en composés de poids moléculaire plus faible comme l'eau ou les sels minéraux.
- Le pouvoir hydrophile des mucines bronchiques est considérable : leur tension superficielle, c'est-à-dire la force qu'elles exercent sur les parois bronchiques conditionne leur adhérence à la muqueuse respiratoire; de nombreuses substances chimiques peuvent la modifier.
- Le mucus bronchique, comme la plupart des solutions colloïdales dont les molécules ou micelles sont peu mobiles, a une viscosité élevée. Plusieurs auteurs ont essayé de préciser les facteurs qui l'influencent dans les conditions normales et pathologiques (22.93). SHEFFNER (93) étudiant l'action des dérivés soufrés a remarqué les faits suivants :
 - . les facteurs actifs sur la viscosité du mucus sont les groupements sulfhydryles (SH) libres.
 - . l'action de ces composés est irréversible, persistant même lorsqu'ils sont soustraits par dialyse.
 - . l'activité des dérivés soufrés est fonction du temps d'incubation et de leur concentration.

Pour apprécier exactement l'action des groupements sulfhydryles, il faut tenir compte de certains paramètres qui peuvent eux mêmes modifier la viscosité des sécrétions bronchiques : pH, concentration en ClNa , concentration en mucoprotéine.

- . l'activité des groupements SH diminue lorsqu'on modifie leur stabilité ou leur structure chimique (acétylation, méthylation, décarboxylation). Les isomères sont également actifs.
- . la diminution de la viscosité des sécrétions bronchiques, est secondaire à la réduction des groupements bisulfides des mucoprotéines par les groupements SH. Cette réaction d'interchange a pu être vérifiée par des épreuves au soufre radio-actif; son importance est grande car les liaisons bisulfides fixent l'arrangement spatial moléculaire.

d'autres composés : agents de surface tensio-actifs, agents réducteurs, acides aminés peuvent diminuer plus ou moins la viscosité du mucus bronchique.

BLANSHARD et WHITE (128) estiment pour leur part que la viscosité des sécrétions trachéo-bronchiques dépend de la structure de fibres visibles au micros-

cope électronique. Ces fibres sont formées de muco-protéines et d'acide désoxyribonucléique. Les premières prédominent dans l'expectoration muqueuse et sont sécrétées à la fois par les cellules caliciformes du revêtement épithélial et les glandes sous-muqueuses mucipares. L'acide désoxyribonucléique, lui, est un produit de dégradation des cellules pulmonaires desquamées et des leucocytes; il est abondant dans les expectorations purulentes.

C - PHYSIOLOGIE DU MUCUS BRONCHIQUE

La sécrétion bronchique comporte deux temps: le premier est représenté par la formation et l'élaboration de mucus, stocké dans les cellules près des noyaux sous forme de grains de mucigène. Cette synthèse endo-cellulaire est réglée par l'appareil complexe chondriome-vacuome. Le second temps est celui de l'expulsion du mucus bronchique hors des cellules vers la lumière bronchique. Après avoir épuisé ce cycle de sécrétion et d'excrétion, la cellule muqueuse est à nouveau apte à fonctionner : sécrétion mérocrine.

La sécrétion des glandes et des cellules caliciformes de l'épithélium est complétée par une transsudation plasmatique (40.89) dont l'importance et le rôle sont mal connus.

La quantité de mucus sécrété par les bronches en 24 heures et par kilogramme de poids est de 2 cm³ (13.88).

I - LES FACTEURS QUI MODIFIENT la sécrétion bronchique sont avant tout nerveux. Ainsi l'excitation du bout central du nerf pneumogastrique augmente-t-elle la sécrétion et la vidange du mucus dans la lumière bronchique (40.88). Les injections d'acetyl-choline (70) et de pilocarpine ont un effet analogue, cependant la seconde n'influence que les glandes muqueuses; les cellules caliciformes échappent à son action et répondent surtout aux excitations locales : frottements, applications in-situ de moutarde diluée dans l'huile d'olive. Ainsi, peuvent être séparées deux sécrétions bronchiques fonctionnelles : l'une est commandée par des excitations nerveuses d'origine centrale qui empruntent à la fois les fibres sympathiques et para-sympathiques pour aboutir aux glandes muqueuses. L'autre sécrétion est réglée par le jeu complexe des excitations locales et des réflexes d'axone : elle intéresse les cellules caliciformes de l'épithélium. La réalité de ces deux sécrétions et leur indépendance viennent récemment d'être confirmées par GOCO (50); et auteur a examiné, plusieurs années après l'intervention chirurgicale, la muqueuse bronchique de sujets emphysémateux dont le volume pulmonaire avait été réduit par exérèse et dont les nerfs pulmonaires avaient été sectionnés. Il a constaté :

- une diminution significative de la taille et du nombre des glandes bronchiques; un mucus moins abondant.
- par contre les cellules caliciformes étaient normales et comparables, dans leur taille et leur nombre, à celles des sujets normaux et des emphysémateux non opérés.

En empruntant l'une ou l'autre de ces voies de conduction nerveuse, de nombreux stimuli parviennent à déclencher la sécrétion trachéo-bronchique : ligature d'une grosse bronche, refroidissement de l'air inspiré, inhalation de poussières. Les réactions physiologiques et histologiques déterminées par l'inhalation d'irritants ou de fumées ont récemment été précisées par FALK (39). Celui-ci a démontré que de telles inhalations augmentaient, chez la grenouille, la sécrétion du mucus bronchique. La muqueuse était le siège soit d'un état d'hypersecretion muqueuse avec augmentation du nombre et de l'activité des cellules caliciformes, desquamation en masse de l'épithélium de surface soit d'une métaplasie épithéliale. De telles modifications histologiques ont été décrites après application locale de multiples produits chimiques ou à la suite d'infections virales. Le rôle que peuvent jouer ces altérations non spécifiques, à l'origine des cancers broncho-pulmonaires est encore discuté.

Des expériences voisines avaient auparavant été réalisées par DALHAMM (33) qui étudiait la sécrétion muqueuse et l'état de l'épithélium respiratoire des rats après exposition aux vapeurs soufrées. Il constata que la couche de mucus protectrice était plus épaisse et plus abondante et que la muqueuse, après fixation au froid, était quatre fois plus haute.

La sécrétion du mucus bronchique peut être modifiée également par une infection des voies respiratoires supérieures. Le rôle joué par les modifications vasculaires est diversement apprécié : certains (1), signalant la fréquence de la thrombose des artères bronchiques au cours de la dilatation des bronches, pensent que leur action n'est pas essentielle, d'autres (18.19) émettent un avis contraire en soulignant que fréquemment la congestion et la vaso-dilatation du chorion est responsable d'une hyperactivité sécrétoire des cellules de l'épithélium sus-jacent.

II - DE NOMBREUSES SUBSTANCES PHARMACOLOGIQUES, dont certaines sont utilisées en thérapeutique, sont susceptibles de modifier la sécrétion du mucus bronchique. L'acétyl-choline ainsi que l'ensemble des cholinergiques augmentent la quantité de mucus excrétée tant chez l'homme que chez l'animal de laboratoire; chez ces derniers, l'hypersecretion est telle qu'elle peut entraîner la mort par obstruction bronchique totale.

La pilocarpine a une action voisine de celle de l'acétyl-choline, cependant elle ne stimule que les glandes bronchiques sans agir sur les cellules caliciformes de l'épithélium de revêtement. L'atropine qui possède une action vagolytique diminue la sécrétion bronchique mais son activité se limite aux glandes séreuses épargnant les cellules muqueuses.

D'autres produits chimiques inhibent plus ou moins la sécrétion trachéo-bronchique : ergotine, yohimbine, chlorhydrate d'ammonium, ipéca, iodure de potassium, gaulacol. Certains sont utilisés en thérapeutique, sans toujours inhiber les sécrétions mucineuses.

D - SOURCE DU MUCUS BRONCHIQUE

I - CHEZ L'HOMME le mucus bronchique est normalement sécrété par les glandes bronchiques d'une part, les cellules caliciformes de l'épithélium d'autre part. Il n'est pas encore possible de fixer l'importance relative de l'une ou de l'autre de ces sources; plusieurs faits permettent de penser qu'il s'agit des glandes bronchiques.

- Ces glandes existent sur toute la hauteur de l'arbre trachéo-bronchique jusqu'au niveau des bronchioles. Elles sont lobulées, entourées par une couche fibro-musculaire que perforent les canaux d'excrétion. La plupart des glandes bronchiques sont profondes, leur structure est mixte puisque des cellules muqueuses, séreuses, enfin des éléments mixtes y sont représentés. Les cellules à mucus sont fortement colorées par la technique P.A.S.; leur noyau est petit, situé au pôle basal de la cellule.
- L'épithélium de surface est cilié, pseudo-stratifié, et présente par endroits des cellules caliciformes. Celles-ci, riches en grain de mucus, bordent également les canaux d'excrétion glandulaire.

II - CHEZ LE RAT : le mucus bronchique est sécrété par les seules cellules caliciformes de l'épithélium de revêtement. Rappelons que chez le rat, il n'existe pas de glandes bronchiques.

E - HISTOCHIMIE DU MUCUS BRONCHIQUE

Peu de travaux concernant l'histochimie des mucopolysaccharides de la muqueuse trachéo-bronchique, cependant :

- GANDOLFI (41), en utilisant la double coloration P.A.S. - bleu d'Alcian a montré qu'il existait au niveau de l'épithélium et des glandes bronchiques, à la fois des mucopolysaccharides neutres et acides. Il a remarqué en outre, que le taux des mucopolysaccharides acides était plus élevé à l'état normal dans le mucus excrété et dans divers états pathologiques : inflammation non spécifique des bronches, asthme (92).
- BELANGER a (10) confirmé pour sa part, par la coloration de Hale, l'existence d'un mucopolysaccharide acide de faible densité.
- Un seul auteur (67) a entrepris, au niveau de la trachée, l'étude des mucopolysaccharides soufrés. Il réussit à montrer chez plusieurs animaux d'expérience, sauf chez la souris, que le S 35 marqué était fixé par la muqueuse et incorporé aux mucines qu'elle sécrétait. Aucune étude comparable n'a été réalisée chez l'homme.

F - ELECTROPHORESE DU MUCUS BRONCHIQUE

L'électrophorèse des expectorations trachéo-bronchiques s'est heurtée très vite à plusieurs difficultés techniques : grande viscosité et faible concentration en protéines des produits étudiés, surtout absorption irréversible des composants de l'expectoration par les supports habituels des tracés électrophorétiques (papier ou gélose). Les premiers travaux ont été ceux de WARFINGE (125) BROGAN (17), DECLERCQ (35) et en France, ceux de LAVAL (74) et de GERNEZ - RIEUX (14) auxquels nous empruntons les données qui vont suivre :

L'électrophorèse sur gélose à pH 8,2, permet seule un fractionnement satisfaisant des protéines et des glyco-protéines de l'expectoration, dont les propriétés immunologiques ont été précisées à l'aide d'immum-sérums appropriés. Les malades étudiés ont été répartis en trois groupes dont chacun possédait un tracé électrophorétique et immunoélectrophorétique caractéristique :

- Dans les bronchorées hydro-muqueuses, la fraction majeure est représentée par des β -2 globulines de nature glycoprotéique (β 2 A globuline), alors que la sérum albumine est plus modérément élevée. Un tel aspect distingue ces sécrétions des liquides d'oedème où la sérumalbumine est la fraction la plus importante, et les rapproche par contre des sécrétions salivaires. Lorsque cette bronchorée se surinfecte, le taux des Y globulines, de la sérumalbumine s'élèvent; certaines γ globulines sériques (orosomucoïde) et des composés glycoprotéiques apparaissent dans l'expectoration.
- En cas de bronchite allergique toutes les fractions habituelles sont augmentées, particulièrement les β 2 globulines.
- Dans les observations de cancer alvéolaire, comme WARFINGE l'avait montré pour la première fois, il est possible d'isoler, à côté de glycoprotéines d'origine plasmatique, une fraction particulière dont la mobilité est analogue à celle de la sérum albumine.

L'étude électrophorétique demeure encore actuellement incomplète malgré les perfectionnements apportés, car le gel de l'expectoration, même dilué dans l'urée, ne migre pas. Le seul moyen pour l'étudier est alors de le séparer par chromatographie sur cellulose.

EXPERIMENTATION

A - PROTOCOLES EXPERIMENTAUX :

Les animaux utilisés dans nos expériences sont des rats mâles adultes de souche Whistar dont le poids oscille entre 200 et 250 grammes; ils ont été répartis en quatre groupes suivant la nourriture ingérée et le traitement administré.

La ration alimentaire leur fournit sans restriction :

- des protides,
- des sucres,
- des matières grasses,
- des sels minéraux,
- de l'eau,
- des vitamines;

seuls les animaux des groupes trois et quatre ont été carencés en protéines.

La cortisone a été administrée aux rats des groupes deux et quatre à la dose journalière de 10 mg/Kilo durant quatorze jours.

Le quinzième jour, les animaux étaient sacrifiés. Les deux poumons, l'estomac de chaque animal ont été prélevés et fixés dans le formol à 15 %. Les colorations utilisées ont été l'hématine-éosine safran, l'orcéine, la méthode de Hotchkiss-Mac-Manus (PAS); cette dernière technique nous a paru la plus valable pour dessiner les gouttes de mucus des épithéliums, apprécier leur taille et le degré de leur coloration; elle nous a permis également, par une méthode simple et originale, d'évaluer quantitativement l'action des cortisoniques : la technique utilisée consiste, pour chaque coupe d'organes et dans trois champs différents, à compter le nombre des gouttes de mucus visibles. Le nombre obtenu est comparé à celui des noyaux des cellules épithéliales et rapporté à cent d'entre eux.

B - RESULTAT :

I - AU NIVEAU DES POUMONS

L'aspect du parenchyme pulmonaire, l'état des vaisseaux, le nombre des amas lymphoïdes ne diffèrent pas d'un groupe à un autre.

Les différences les plus frappantes portent sur la muqueuse bronchique. Le compte des gouttes de mucus donne dans chaque groupe les résultats suivants :

Groupe I : 5 animaux

Rat N° 1	63 % - 62 % - 65 % - moyenne individuelle	: 63 %
2	53 % - 61 % - 70 % - moyenne individuelle	: 61 %
3	37 % - 44 % - 58 % - moyenne individuelle	: 46 %
4	68 % - 70 % - 48 % - moyenne individuelle	: 62 %
5	56 % - 44 % - 66 % - moyenne individuelle	: 55 %

moyenne générale du groupe : 57 %.

Ce groupe représente les animaux témoins. L'aspect de leur revêtement bronchique est suffisamment uniforme pour servir de référence. Les gouttes de mucus sont volumineuses, bien dessinées et bien colorées; leur nombre est identique d'un animal à un autre, excepté pour le rat 3. Nous estimons qu'il n'introduit pas d'erreur dans les résultats d'ensemble de l'expérience.

Groupe II : 9 animaux

Rat N° 1	57 % - 75 % - 48 % - moyenne individuelle	: 59 %
2	27 % - 45 % - 28 % - moyenne individuelle	: 33 %
3	34 % - 35 % - 52 % - moyenne individuelle	: 40 %
4	26 % - 23 % - 30 % - moyenne individuelle	: 26 %
5	20 % - 50 % - 35 % - moyenne individuelle	: 35 %
6	35 % - 38 % - 27 % - moyenne individuelle	: 33 %
7	35 % - 38 % - 52 % - moyenne individuelle	: 41 %
8	23 % - 29 % - 22 % - moyenne individuelle	: 25 %
9	14 % - 11 % - 16 % - moyenne individuelle	: 14 %

moyenne générale du groupe : 34 %.

Ce groupe est celui des rats traités par la cortisone et nourris normalement. La raréfaction des gouttes de mucus, s'accompagne, chez 7 animaux sur 9, de modifications morphologiques : taille réduite, moindre affinité tinctoriale.

Groupe III : 6 animaux

Rat n° 1	55 % - 24 % - 29 % - moyenne individuelle	: 36 %
2	34 % - 26 % - 44 % - moyenne individuelle	: 35 %
3	39 % - 49 % - 35 % - moyenne individuelle	: 41 %
4	30 % - 20 % - 45 % - moyenne individuelle	: 32 %
5	24 % - 37 % - 20 % - moyenne individuelle	: 27 %
6	32 % - 30 % - 34 % - moyenne individuelle	: 32 %

moyenne générale du groupe : 34 %.

Ces animaux ont été soumis à un régime de carence protidique sans traitement cortisonique associé. Chez un rat seulement, les gouttes de mucus sont moins volumineuses et moins colorées.

Groupe IV : 11 animaux

Rat N°	1	17 % - 26 % - 15 % - moyenne individuelle : 19 %
	2	15 % - 18 % - 19 % - moyenne individuelle : 17 %
	3	14 % - 23 % - 15 % - moyenne individuelle : 17 %
	4	18 % - 14 % - 8 % - moyenne individuelle : 13 %
	5	12 % - 6 % - 6 % - moyenne individuelle : 8 %
	6	24 % - 10 % - 17 % - moyenne individuelle : 17 %
	7	14 % - 17 % - 6 % - moyenne individuelle : 12 %
	8	17 % - 30 % - 16 % - moyenne individuelle : 21 %
	9	18 % - 14 % - 14 % - moyenne individuelle : 15 %
	10	2 % - 5 % - 20 % - moyenne individuelle : 9 %
	11	21 % - 19 % - 11 % - moyenne individuelle : 17 %

Moyenne générale du groupe : 15 %.

Ce groupe, le plus homogène, est constitué d'animaux soumis à la fois au régime carencé et au traitement cortisonique. A noter que 9 fois sur 11, les gouttes de mucus sont très petites et très faiblement colorées.

Le Tableau I résume l'ensemble des résultats expérimentaux concernant l'action de la cortisone sur le mucus bronchique.

GROUPES	RATS TEMOINS	RATS NON CARENCES TRAITES PAR LA CORTISONE	RATS CARENCES	RATS CARENCES TRAITES PAR LA CORTISONE
Pourcentage des cellules bronchiques à mucus.	57 %	34 %	34 %	15 %

2 - AU NIVEAU DE L'ESTOMAC :

Les résultats, obtenus dans les quatre groupes, confirment ceux que nous avons publiés antérieurement; ils sont résumés dans le Tableau II.

CELLULES PRINCIPALES		CELLULES BORDANTES	CELLULES A MUCUS DU COLLET	CELLULES A POLE MUQUEUX FERME
GROUPE I	40 %	32,5 %	9,5 %	18 %
Régime normal				
GROUPE II	37 %	38,5 %	7,5 %	17 %
Régime normal + Cortisone				
GROUPE III	39,1 %	34,4 %	9,3 %	17,2 %
Régime carencé				
GROUPE IV	38 %	49,5 %	1,5 %	11 %
Régime carencé + Cortisone				

Il est clair que le pourcentage des cellules principales et des cellules bordantes est le même dans les différents groupes; seules les cellules de l'épithélium gastrique sont modifiées. Les différences les plus significatives sont enregistrées dans le Groupe IV où les activités du régime carencé en protides et des corticoïdes s'additionnent.

3 - CONCLUSIONS :

L'analyse de l'ensemble des faits expérimentaux permet de souligner les points suivants :

- L'activité de la cortisone, démontrée au niveau des muqueuses gastriques et respiratoires, est l'indice d'un pouvoir plus diffus, différencié, des cortisoniques sur l'ensemble de l'appareil muco-sécrétoire.
- La cortisone affecte non seulement le nombre des cellules muqueuses, mais également la quantité et la qualité du mucus sécrété.
- La carence protidique d'apport, d'origine alimentaire, a les mêmes propriétés; ses effets s'additionnent à ceux de la cortisone.
- Les dérivés cortisoniques, à la lumière de nos expériences, paraissent agir sur la sécrétion du mucus par la fuite protéique qu'ils induisent ou aggravent.
- Les corticoïdes engendrent des troubles plus profonds et plus complexes sur le métabolisme des protides : ils modifient, chez les rats du groupe IV, le fractionnement électrophorétique des protéines plasmatiques (Tableau III).

TABLEAU III

	VALEUR DES PROTIDES TOTAUX	α 2 GLOBULINES	γ GLOBULINES
GROUPE I	66 gr/1000	7,5/1000	10,9/1000
GROUPE II	65 gr/1000	7,1/1000	7,3/1000
GROUPE III	62,5 /1000	10/1000	12,1/1000
GROUPE IV	58 gr/1000	5,8/1000	3,8/1000

Les variations les plus significatives intéressent les α 2 globulines qui sont élevées et les γ globulines qui sont effondrées. Les valeurs des protides totaux sont plus modérément diminuées.

C - DONNEES CLINIQUES :

Ces travaux expérimentaux ont été entrepris chez le rat pour confirmer les résultats cliniques, obtenus par la Cortisone dans le traitement des asthmes à dyspnée continue.

Les effets de la cortisone sur l'abondance des expectorations ont pu être appréciés dans le Service du Professeur TURIAF, chez 110 asthmatiques traités par les corticoïdes. Les résultats sont consignés dans les Tableaux 1 et 2.

TABLEAU I : Action de la cortisonothérapie sur le catarrhe bronchique chronique dans 110 cas d'asthme à dyspnée continue.

(Résultats d'ensemble)

VOLUME DE L'EXPECTORATION RESIDUELLE	N. de CAS	POURCENTAGE
Nulle	68	61,8 %
Inférieure à 20 ml	12	11 %
Supérieure à 20 ml - Inférieure à 50 ml .	18	16,2 %
Supérieure à 50 ml	12	11 %
TOTAL	110	

TABLEAU II - Action de la cortisonothérapie sur le catarrhe bronchique chronique dans 110 cas d'asthme à dyspnée continue.

(Résultats selon l'abondance de l'expectoration)

VOLUME DE L'EXPECTORATION AVANT TRAITEMENT.	VOLUME DE L'EXPECTORATION SOUS TRAITEMENT			
	Exp. nulle	Exp. < 20 cc	> 20 < 50 cc	> 50 cc
Expect. supérieure à 50 cc.	47 cas	10 cas	13 cas	12 cas
82 cas	57 %	12 %	16 %	15 %
Expect. supérieure à 20 cc inférieure				
à 50 cc.	14 cas	5 cas	2 cas	
21 cas	66,6 %	24 %	9,4 %	
Expect. supérieure à 10 cc inférieure				
à 20 cc.	7 cas			
7 cas	100 %			

La cortisone a montré une remarquable efficacité puisque chez les asthmatiques qui expectoraient avant tout traitement plus de 50 cm³ par jour, elle a supprimé entièrement la bronchorrhée dans 47 cas, soit 57 %; chez 12 malades (15 %), la cortisone n'a pu diminuer l'abondance de l'expectoration; il faut noter cependant que ces malades étaient de grands catarrheux qui expectoraient, pour certains, plus de 500 cm³ par jour.

L'action de la cortisone sur les grandes bronchorrhées asthmatiques après quelques jours de traitement est manifeste, que ces sécrétions soient claires en l'absence de surinfection trachéo-bronchique ou qu'elles le soient devenues à la suite d'un traitement par les antibiotiques.

Cette amélioration du catarrhe bronchique s'accompagne de modifications de la qualité du mucus : c'est ce que montre l'étude microscopique des expectorations prélevées tous les trois jours, incluses dans la paraffine, et colorées par le mucicarmin et la méthode de Hotchkiss-MacManus.

Le mucus, avant la mise en oeuvre du traitement, forme des amas abondants, compacts, fortement colorés.

Au quatorzième jour de la cure cortisonique, la physionomie des coupes histologiques de l'expectoration revêt un aspect très différent : les plages de mucus sont plus rares, de petite taille, faiblement colorées. Cette transformation de l'aspect du mucus se dessine dès le troisième jour du traitement ; elle s'accroît progressivement d'un examen à l'autre en même temps que diminue le catarrhe bronchique.

*

* *

RAPPEL des DONNEES de la LITTÉRATURE CONCERNANT

L'ACTION de la CORTISONE

SUR les MUCUS BRONCHIQUES ET GASTRIQUES

A - MUCUS GASTRIQUE

I - ACTION DE LA CORTISONE SUR L'ÉPITHÉLIUM DE LA MUQUEUSE GASTRIQUE :

a - Faits expérimentaux : plusieurs travaux expérimentaux ont confirmé nos résultats en constatant après administration de cortisone, une atrophie de l'épithélium gastrique.

● Le travail le plus important a été réalisé par BAKER et BRIDGMAN.(7) Ces auteurs ont injecté des doses variables de cortisone (3,4,5mg/24 heures) à des rats adultes. La durée du traitement était de dix ou vingt jours. Les rats étaient sacrifiés après 24 heures de jeûne et les coupes d'estomac fixées, colorées par la technique de BODIAN pour l'étude des cellules argentaffines, par la technique P.A.S. pour l'étude des mucopolysaccharides. Chez certains animaux, la prolifération cellulaire a été appréciée en comptant le nombre des mitoses après injection intra-péritonéale de colchicine.

Les rats témoins étaient nourris en quantité et qualité de la même manière que les animaux d'expérience.

Après administration de cortisone, les Auteurs ont constaté les faits suivants :

- la muqueuse du pré-estomac et les glandes cardiaques n'étaient pas modifiées.
- le taux de substance mucoïde était le même au niveau de l'antrum, avant et après l'administration des hormones cortico-surrénales.

- Les altérations les plus importantes siégeaient au niveau du fundus où le mucus était diminué à la surface du revêtement gastrique et dans la lumière des puits glandulaires. Le mucus des cellules du revêtement et du collet des glandes fundiques était également moins abondant.
- Les différences les plus significatives étaient enregistrées chez les animaux recevant la cortisone pendant 21 jours.
- La prolifération des cellules épithéliales, étudiée au niveau de la muqueuse duodénale n'était pas modifiée de façon substantielle.

● Dans une deuxième série d'expérience BAKER et BRIDGMAN (6) ont étudié la muqueuse gastrique d'animaux soumis à un jeûne complet, sans traitement complémentaire par les corticoïdes. Ils ont constaté que le jeûne, à lui seul, n'altérait ni la taille ni le nombre des cellules à mucus du collet des glandes fundiques. Cependant, chez un animal sur trois, le mucus, bordant l'épithélium de revêtement et les puits glandulaires, était diminué.

A la lumière de ces faits, les Auteurs pensaient que la réduction de l'appétit, constatée chez les rats traités par les corticoïdes, pouvait expliquer en partie les modifications histologiques constatées.

● MYHRE (84.85), après trois semaines d'injections parentérales de cortisone (4 mmg/24 heures), a remarqué que l'épithélium gastrique de ses animaux d'expérience était plus mince (0,46 mm) que celui des rats témoins (0,55 mm). Après l'injection d'A.C.T.H. ou de Formaline, des différences identiques étaient constatées.

● ARCURI et Coll. (3) ont remarqué, après administration per os ou parentale de cortisone, une disparition presque complète des substances P.A.S. positives de la muqueuse gastrique et de l'enduit muqueux qui la recouvre.

● LAMBERT (72), dans sa thèse inspirée par LEVRAT, nota très souvent sur les coupes histologiques que l'épaisseur de la muqueuse gastrique était réduite au tiers ou au quart de sa valeur normale.

● LUCHERINI (82) a remarqué chez ses animaux traités par la cortisone des aires étendues de gastrite atrophique, visibles à l'examen macroscopique.

- Des résultats sensiblement différents ont été signalés par d'autres Auteurs :

C'est ainsi que ASCHKENASY (4) a montré que la cortisone, administrée en injections intramusculaires à la dose de deux milligrammes par jour, prévenait, quel que soit le régime alimentaire ingéré, l'atrophie de la muqueuse gastrique, in-

duite par la surrénalectomie bilatérale. Selon cet auteur, cet effet préventif de la cortisone pouvait être expliqué soit par une stimulation de l'appétit, soit parce que la cortisone drainait de préférence vers le foie et le tube digestif les résidus azotés provenant de la dégradation des protéines musculaires et lymphatiques.

● BUSINCO (24) a administré à des cobayes 2 à 8 mg de cortisone par Kg pendant deux mois sans constater d'atrophie de la muqueuse gastrique.

● De nombreux travaux expérimentaux n'ont pas précisé l'état du mucus gastrique et des cellules qui le secrètent, bien qu'ils aient signalé après corticothérapie la découverte d'ulcères gastriques (34.79) ou d'épithélites érosives (15.73).

b - Faits cliniques : ces résultats expérimentaux obtenus chez le rat sont à rapprocher de certaines observations cliniques.

- celle de SIGUIER (94) qui a rapporté l'observation d'une malade, atteinte d'un lupus érythémateux disséminé et traité par des doses élevées de cortisone. Lors de l'examen autopsique, l'épithélium de la muqueuse gastrique était très atrophié avec une couche glandulaire cependant encore distincte. La muscularis mucosae, le chorion et la sous-muqueuse étaient envahis par une sclérose systématisée qui dissociait les fibres musculaires de la musculature.

- GLASS et Collaborateurs (47) ont étudié la cytologie et l'histologie de la muqueuse gastrique de quinze sujets atteints de Polyarthrite rhumatoïdale et traités pendant six semaines par des corticoïdes (Dexaméthazone : dose totale 150mg, Prednisolone : dose totale 1 gramme).

Les faits suivants ont été constatés :

- le matériel nucléaire des cellules desquamées de l'épithélium était diminué.
- L'étude histologique des biopsies gastriques, prélevées après trois semaines de traitement, montrait des anomalies intéressant la coloration des mucopolysaccharides (P.A.S.), la morphologie et la hauteur de l'épithélium, la couche de mucus qui le recouvre.
- Les modifications histologiques et cytologiques n'allaient pas de pair avec les modifications sécrétoires puisque l'acidité titrable n'était augmentée que chez deux malades et la pepsine chez cinq.

II - ACTION DE LA CORTISONE SUR LA CICATRISATION DES ULCERES EXPERIMENTAUX.

Plusieurs travaux expérimentaux se sont attachés aux effets de la cortisone, non plus sur une muqueuse saine mais sur une muqueuse préalablement altérée : ulcère expérimentaux. La vitesse de régénération de l'épithélium de revêtement, la cicatrisation des ulcères expérimentaux furent étudiées chez des animaux témoins et chez d'autres, traités par la Cortisone.

- JANOWITZ (64.65) démontra que la régénération de l'épithélium gastrique, détruit par l'application locale d'Eugénol, n'était pas inhibée par la cortisone; par contre, la cicatrisation des ulcères préformés était ralentie (64.65.96). Des faits analogues ont été démontrés au niveau de la peau où des biopsies cutanées successives ont montré que les hormones cortico-surrénales n'inhibaient pas la ré-épithélisation superficielle mais retardaient la guérison des ulcères cutanés profonds. L'activité des corticoïdes était fonction de la dose injectée mais indépendante du mode d'administration puisqu'elle se manifestait également après application locale.

- WEINSHELBAUM et FERGUSON (126) récemment, ont étudié la résistance des muqueuses antrales et duodénales exposées "in vivo" à l'activité chlorhydropeptique. Avec leur technique originale, ils ont étudié 28 chiens traités durant une à huit semaines par des doses quotidiennes de 10^{mg} à 20 mg de cortisone. Aucune différence significative n'a été notée entre les chiens traités et les animaux témoins. Les Auteurs, d'après les résultats de leurs expériences, ne pensaient pas que la cortisone puisse altérer la barrière muqueuse protectrice de l'épithélium de recouvrement; par contre, ils soulignaient l'importance des facteurs vasculaires en remarquant que la fréquence des lésions gastriques et surtout leur étendue en profondeur étaient accrues par le choc et la chute de la tension artérielle.

III - ACTION DE LA CORTISONE SUR LE MUCUS DU SUC GASTRIQUE

a) Faits expérimentaux :

- TUERKISHER (103) le premier en 1945, signala que le taux de la mucine du liquide gastrique, chez le rat, était augmenté par la surrénalectomie et que l'administration de cortine permettait un retour à des chiffres normaux; l'administration de doca ou de sel était inefficace.

- VILLAREAL (124) précisant l'action de l'A.C.T.H. sur les sécrétions d'acide chlorhydrique, de pepsine et d'électrolytes chez le chien, signala une diminution du mucus visible; sans apporter de mesure quantitative précise, il constata que la baisse de la sécrétion muqueuse coïncidait avec le maximum de la réaction hormonale.

b) Faits cliniques :

- HIRSCHOWITZ (53.54.55) dans plusieurs articles montra que l'injection d'A.C.T.H. diminuait, chez l'homme normal, le mucus visible et la viscosité du suc gastrique; chez deux sujets, chez qui fut découvert en fin de traitement un ulcère gastrique, ces modifications étaient majeures; elles disparurent avec la guérison radiologique.

- GLASS (56.57) étudia, par électrophorèse, les macro-molécules du suc gastrique avant et après administration de cortisone. Quinze malades furent ainsi examinés après avoir reçu en six semaines 150 mg de Dexaméthazone ou un gramme de Prednisolone. Les tracés électrophorétiques enregistrés après traitement montrèrent les faits suivants :

- le pic, représentant la pepsine était augmenté, ce qui confirmait les résultats des dosages chimiques de pepsine rapportés dans le liquide gastrique par GLASS et GRAY (43.51).
- Les valeurs de l'albumine sérique ou de ses produits de dégradation étaient élevées, atteignant les taux signalés dans la Maladie de MENE-TRIER, le cancer gastrique, l'atrophie gastrique, l'anémie pernicieuse.
- Les composés sucrés des muco-polysaccharides étaient moins abondants.

B - MUCUS BRONCHIQUE

Si un grand nombre de travaux expérimentaux et d'observations cliniques ont tenté de préciser l'action de la cortisone sur la sécrétion du mucus gastrique, très peu, dans les mêmes conditions, se sont intéressés au mucus bronchique.

a) Les seuls travaux expérimentaux sont ceux de BUCK et STARACE :

- BUCK et WILHEIM (21) ont étudié chez les rats, la cicatrisation de l'épithélium bronchique après sa destruction locale : ils ont constaté que la régénération des cellules superficielles était plus complète et plus rapide chez les animaux traités par cortisone. L'inflammation était moindre, ce qui explique pour une large part l'activité des corticoïdes.

- STARACE et Collaborateurs (98) eurent l'idée de traiter par la Prednisolone, les lésions trachéobronchiques provoquées chez le rat par l'application locale de lipiodol-sulfanilamide. Les doses quotidiennes administrées ont été de

lix milligrammes en injection intra-péritonéales durant trente jours. La Prednisolone protège efficacement la muqueuse bronchique en évitant sa destruction et sa desquamation; mais des hémorragies ont été découvertes au niveau des espaces intersticiels pulmonaires.

b) A notre connaissance, TURIAF et Collaborateurs (122.123) ont été les seuls à étudier cliniquement l'action de la cortisone sur la sécrétion du mucus bronchique. La technique utilisée consistait à inclure les expectorations pathologiques dans des blocs de paraffine qui étaient par la suite découpés et colorés par le mucicarmin et la méthode de Hotchkiss-Mac-Manus. Chez les sujets atteints d'asthme et traités par la cortisone, très rapidement après le début du traitement, le mucus bronchique était, sur toutes les coupes histologiques, moins abondant, moins compact, plus faiblement coloré.

*

* *

MECANISME d'ACTION de la CORTISONE sur les EPITHELIUMS

GASTRIQUES et BRONCHIQUES

Le mécanisme précis de l'action de la cortisone est inconnu et nous ne pouvons tout au plus ici qu'évoquer plusieurs hypothèses. Nous envisagerons successivement les rapports unissant :

- Cortisone et Mucopolysaccharides soufrés
- Cortisone et activité mitotique
- Cortisone et métabolisme protéique.

A - CORTISONE ET MUCOPOLYSACCHARIDES SOUFRES :

- Les premiers travaux sont ceux de LAYTON (75.76.77), qui montrèrent que, chez le lapin, la cortisone inhibait la synthèse des sulfates chondroïtiques du tissu conjonctif jeune : cette inhibition est parallèle à la dose d'hormone cortico-surrénale injectée ; elle intéresse à la fois la synthèse des composés sulfatés organiques solubles du muscle squelettique et ceux du muscle cardiaque. Seuls les composés sulfatés du foie échappent à son action.

Cette inhibition de la cortisone sur les mucopolysaccharides du tissu conjonctif est pour une part responsable de son activité thérapeutique dans les maladies du mésenchyme. Cette action est indépendante des troubles du métabolisme protéique qu'elle peut induire puisque son composé A-acétate, qui est dépourvu d'activité thérapeutique est actif sur le métabolisme protéique et que d'autre part, la carence azotée ne peut modifier les lésions du mésenchyme.

- Ultérieurement, l'utilisation du 35 S marqué, permet de visualiser et de localiser plus facilement les sulfomucines : il devint ainsi plus aisé de ju-

ger de l'activité de la cortisone sur les mucopolysaccharides soufrés. DENKO et KOWALEWSKI (36.71) étudièrent plus particulièrement ceux de la muqueuse gastrique.

DENKO étudia la fixation du soufre marqué au niveau de la muqueuse gastrique avant et après l'injection de cortisone ou d'hydrocortisone. Les doses administrées quotidiennement étaient respectivement de 25 à 100 μ /g et 2500 μ /g. Les animaux d'expérience choisis étaient des rats, hypophysectomisés pour être plus sensibles à l'action des hormones cortico-surrénales. Dans ces conditions, il démontra que la fixation de ^{35}S était deux à trois fois moindre; des faits analogues ont été rapportés au niveau de la peau. Il est difficile de savoir si la cortisone agit sur les enzymes qui règlent l'incorporation du soufre dans les groupements sulfatés, ou si elle est active sur la composante protéique grâce à ses activités pro-cataboliques ou anti-anaboliques.

KOWALEWSKI a confirmé l'inhibition induite par la cortisone sur les sulfomucines de la muqueuse gastrique. Il a également démontré que la radio-activité du suc gastrique était diminué, surtout sa fraction non dialysable contenant les mucopolysaccharides soufrés. Les animaux d'expérience étaient des rats auxquels étaient administrés, trois fois par semaine, 5 mg de cortisone.

WHITEHOUSE et BOSTROM (129) dans une étude d'ensemble sur l'action de la cortisone sur les mucopolysaccharides soufrés ont précisé plusieurs points :

- l'action de la cortisone est double, diminuant la fixation du soufre au niveau des tissus d'une part, limitant l'incorporation du soufre intracellulaire dans les mucopolysaccharides d'autre part.
- plus un corticoïde inhibe la fixation de ^{35}S , plus il possède une activité anti-inflammatoire
- l'inhibition de la cortisone est couplée à une perte de la métachromasie.

B - CORTISONE ET ACTIVITE MITOTIQUE :

L'action de la cortisone sur l'activité mitotique put être jugée lorsqu'une méthode valable fut mise au point pour chiffrer et suivre la dynamique de la prolifération cellulaire épithéliale. La technique consiste à injecter de la thymidine marquée au tritium radio-actif et à détecter, 45 minutes et 48 heures après son injection, la radio-activité émise au niveau des muqueuses. La thymidine a été choisie car la mitose cellulaire est précédée d'une synthèse en acide désoxyribonucléique où la présence de cet acide aminé est indispensable.

Les études de MYHRE (85) concernent des rats dont la muqueuse gastrique a été détruite localement. La régénération épithéliale est appréciée au deuxième, cinquième et quinzième jour. L'activité mitotique est comptée chez les animaux témoins et chez ceux traités pendant trois semaines par des injections parentérales de cortisone (4 mg/jour). Aux deux temps fixés, c'est-à-dire 45 minutes et 48 heures après l'injection de thymidine marquée, le nombre des cellules radio-actives, chez les rats traités par cortisone, est diminué. Les deux foyers principaux de radio-activité sont l'isthme et le col des glandes fundiques.

RASANEN (91), après TEIR (100.101), a confirmé chez les rats la diminution de l'activité mitotique après traitement par la cortisone; la surrénalectomie augmenterait l'activité cellulaire (28.101), le jeûne l'inhiberait (63).

C - CORTISONE ET METABOLISME PROTIDIQUE :

Plusieurs faits plaident en faveur du rôle joué par la carence protidique dans l'atrophie des muqueuses digestives et respiratoires après traitement cortisonique :

- Les lésions histologiques, mises en évidence chez nos animaux d'expérience, sont plus importantes chez ceux soumis à la fois au traitement cortisonique et à un régime pauvre en protides.
- Des complications digestives, voisines de celles obtenues après traitement par les corticoïdes, ont été signalées chez des rats soumis à des jeûnes prolongés; il s'agit d'hémorragies gastriques pré-mortem (81), ou d'ulcères gastriques dont le siège électif, à la différence des ulcères de la corticothérapie, est le pré-estomac et non le fundus (81.130).
- BAKER (6) a montré que les lésions d'atrophie de la muqueuse gastrique, mises en évidence chez les animaux traités par A.C.T.H. et ceux soumis à un jeûne prolongé, étaient identiques.
- Les stéroïdes protido-anabolisants s'opposent à la diminution des mucopolysaccharides de la muqueuse gastrique et au mucus qui la recouvre, après administration de cortisone (3).

Ces faits suggèrent que la cortisone agit sur les muqueuses et sur les mucus bronchiques ou gastriques par l'action catabolisante qu'elle possède sur les protides. Cette activité a été démontrée à la fois chez l'homme et chez les

animaux de laboratoire (102); elle se traduit par un bilan azoté négatif : c'est ainsi que l'azote urinaire s'élève chez l'homme et les rats traités respectivement chaque jour par 200 et 5 mg de cortisone et soumis à un régime alimentaire normal. Le poids corporel diminue parallèlement.

Les propriétés catabolisantes de la cortisone ne sont pas toujours aussi évidentes :

- TREMOLIERE (102) a en effet remarqué que la baisse de poids observée chez des rats était minime lorsque leur régime alimentaire contenait 80 % de protéines; de même SILBER et PORTER (95) ont constaté que la perte de poids enregistrée pouvait être diminuée lorsque 300 mg d'azote par Kilo., sous forme d'un mélange d'acides-amino ou mieux de blancs d'oeufs, étaient fournis par le régime alimentaire.

- Les diverses protéines de l'organisme n'obéissent pas toutes de la même manière à la cortisone; si les organes lymphoïdes, le thymus, la rate, les muscles squelettiques sont catabolisés, par contre le foie, le rein voient leur synthèse protéique augmenter et leur poids s'élever.

- Le tube digestif semble augmenter légèrement de poids chez les animaux traités par les corticoïdes (4.102); le jeûne prolongé produit l'effet inverse (6). Ces notions permettent de penser que l'activité hypercatabolisante de la cortisone n'explique pas toutes ses propriétés, sur la sécrétion du mucus bronchique ou gastrique. Il est possible, sans faire intervenir le métabolisme des protides, d'envisager une action spécifique des hormones cortico-surrénales; la fuite protéique, qu'elles induisent, avec ou sans carence protéique d'apport associée, influencerait alors seulement l'amplitude des effets hormonaux sans être à leur origine. Une confirmation de ces faits a été apportée par LEATHEN (78) qui a montré que le temps de survie, le gain de poids et le dépôt de glycogène dans le foie, obtenus après administration de doca ou de cortisone, était fonction du régime protidique ingéré.

*

* *

CONCLUSIONS

La clinique enseigne, que chez l'asthmatique la Cortisone provoque la réduction de l'expectoration, témoignage de l'inhibition sécrétoire des cellules bronchiques à mucus.

L'expérimentation démontre que :

- La Cortisone diminue le nombre des cellules muqueuses gastriques et bronchiques.
- La Cortisone modifie à la fois la quantité et la qualité du mucus sécrété.
- Les résultats les plus nets sont enregistrés chez les animaux soumis simultanément au traitement cortisonique et à un régime carencé en protéines.

Ces actions de la cortisone sur les sécrétions muqueuses bronchiques et gastriques expriment une activité plus générale de cette hormone sur l'ensemble des cellules à mucus de l'organisme.

La Cortisone agit sur la sécrétion du mucus par l'hypercatabolisme protidique qu'elle crée mais également par le trouble qu'elle apporte à la synthèse des muco-polysaccharides soufrés.

La diminution de la sécrétion du mucus bronchique sous l'influence de la cortisone concourt chez l'asthmatique, au même titre que la régression de l'œdème, de l'inflammation et des désordres vasculaires de la muqueuse, à la désobstruction bronchique et à l'amélioration de la dyspnée.

Les effets similaires que la Cortisone est capable d'avoir sur la sécrétion du mucus gastrique se trouvent à l'origine, du fait de l'élimination de l'enduit muqueux protecteur d'incidents et d'accidents gastriques indésirables :

- Hémorragies,
- Perforations.

Etant donné le rôle joué par la carence protidique à l'origine des complications gastriques, il pourra être utile pour tout traitement cortisonique au long cours, de conseiller un régime riche en protides et d'administrer des anabolisants protidiques de synthèse ou des hormones mâles.

Vu, le Président de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté

M. J. TURIAF.

M. G. CORDIER.

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- AMEUILLE P., LEMOINE J.M., FAUVET J., PALEY P.Y. : Rétention bronchique.
La Presse Médicale, 12 Avril 1947, Vol. 55, p. 241.
- 2.- ANDERSON C., FREEMAN M. : A chemical study of mucus in fibrocystic disease of the pancreas.
Arch. Disease Childhood : London. 1956, 31 : pp. 31-32.
- 3.- ARCURI F., FONTANA G., LORENZI F. : Considerazioni sull'associazione protido anabolizzante alla terapia con steroidi di tipo cortisonico.
Minerva Gastroenterol. 1962, 3/4, pp. 136-139.
- 4.- ASCHKENASY A. : Changements pondéraux de l'estomac et de l'intestin après surrénalectomie et injections de cortisone chez des rats recevant un régime équilibré ou dépourvu de protéines.
C.R. Soc. Biol. 1961, 155, N° 11, pp. 2098-2102.
- 5.- BABKIN B.P. : Secretory mechanism of the digestive glands.
New-York, Paul B. HOEBER, 1944.
- 6.- BAKER B.L. : A comparison of the histological changes induced by experimental hyperadrenocorticalism and inanition.
Recent Progress in Hormone Research, Vol. VII, pp. 331-373.
- 7.- BAKER B.L. : BRIDGMAN R.M. : The histology of the gastrointestinal mucosa , (Rat) after adrenalectomy or administration of adreno - cortical hormones. The American Journal of Anatomy, 1954, January-March-May, Vol. 94, pp. 363-397.
- 8.- BELANGER L.F. . Autoradiographic detection of Sulphur - 35 synthesis by the mucous neck cells of the rat's stomach.
Nature, 1953, 172 : 1150.

- 9.- BELANGER L.F. : Autoradiographic visualization of Sulphur-35 incorporation and turnover by the mucous glands of the gastrointestinal tract and other soft tissues of rat and hamster.
Anat. Rec. 1954, 118 : pp. 755-772.
- 10.- BELANGER L.F. : Comparaison between different histochemical and Histophysiological Techniques as applied to mucus-secreting cells.
Ann. N.Y. Acad. of Sciences, 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, pp. 364-378.
- 11.- BERG B.N. : Pathological changes in nutritional gastritis in rats.
Am. J. of Path. 1942, Vol. 18, pp. 49-61.
- 12.- BESCOT-LIVERSAC J. : Les mucopolysaccharides étudiés par la fixation du radio-sulfate.
Ann. d'Histochimie, 1958, 3 : pp. 309-365.
- 13.- BINET L., BOURLIERE F. : Le mucus bronchique, sa sécrétion, son rôle.
La Semaine des Hôp. Paris, Novembre 1944, N° 13, pp. 284-286.
- 14.- BISERTE G., HAVEZ R., VOISIN C., DELAHOUSSE P., CUVELIER R., GERNEZ-RIEUX Ch. : Etude de la composition protidique de l'expectoration dans les bronchorrhées chroniques. I.- Apport des méthodes électro-immuno-électrophorétiques.
Lille Médical, 3ème série, Année 1961, Tome VI, N° 1, Page 51.
- 15.- BONFELS S., HARDOUIN J.P., ROSSI G., RICHIR Cl., LAMBLING A. : Les ulcérations gastriques provoquées chez le rat blanc par la Cortisone et la Delta-cortisone.
Arch. Mal. App. Digest, mai 1957, Tome 46, N° 5, pp. 385-399.
- 16.- BROGAN T.D. : The carbohydrate complex of bronchial secretions.
Biochem. J., 1959, 71 : p. 125.
- 17.- BROGAN T.D. : The high molecular weight components of sputum.
Brit. J. Exp. Path. 1960, 41, pp. 288-297.
- 18.- BROUET G., CHRETIEN J. : Histologie des éléments sécréteurs bronchiques. (Etude morphologique, physiologique et pathologique).
Les Bronches, Janvier-Février 1956, Vol. VI, N° 1, pp. 7-96.
- 19.- BROUET G., CHRETIEN J. : Histologie des éléments sécréteurs bronchiques. (Etude morphologique, physiologique et pathologique).
La Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1957, 5, pp. 739-788.

- 20.- BRUNSCHWIG A., VAN PROHASKA J., CLARK T.H., KANDEL E.V. : A secretory depressant in gastric juices of patients with pernicious anemia.
J. Clin. Investig. 1939, 18 : 415.
- 21.- BUCK R.C., WILHEIM D.L. : The influence of cortisone on the regeneration of tendon and tracheal epithelium in the rat.
The Brit. J. of Exper. Path. 1952, 33, 562.
- 22.- BUHRMESTER C. : A study of the hydrogen-ion concentration, nitrogen content and viscosity of nasal infection.
Ann. of Otol., Rhinol. & Laryngol. 1933, Tome XLII, N° 4, pp. 1041-1057.
- 23.- BUKANTZ C.S., BERNS A.W. : Studies with sputum. Initial observations of the chemical nature and blood group substances content of asthmatic sputum.
J. Allergy, 1958, 29, 29-43.
- 24.- BUSINCO L. : L'action de la cortisone sur la morphologie des organes.
Acta allergologica 1954, VII, 50-75.
- 25.- CARBONELL L.M. : Histochemie des mucopolysaccharides de l'épithélium de revêtement et des cellules muqueuses du col de la muqueuse gastrique humaine.
Ann. d'Histochemie, Avril-mai-Juin 1962, Vol. 7, N° 2, pp. 7-16.
- 26.- CHERNICK W.S., BARBERO J.G. : Composition of tracheobronchial secretions in cystic fibrosis of the pancreas and bronchiectasis.
Pediatrics 1959, 24 : 739.
- 27.- CHERNICK W.S., BARBERO J.G. : Studies on human tracheobronchial secretions in normal and pathophysiological conditions.
Ann. N.Y. Acad. of Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, pp. 698-708.
- 28.- CLARK R.H., BAKER B.L. Effect of adrenalectomy on mitotic proliferation of gastric epithelium.
Proceed. of the Soc. for Exp. Biol. & Med., November 1962, Vol. 111, N° 2, p. 311.
- 29.- CODE C.F., BLACKBURN C.M., LIVERMORE G.R., RATKE H.V. : A method for the quantitative determination of gastric secretory inhibition.
Gastroenterology, 1949, 13 : 573.

- 30.- CORNET A., BESCOT-LIVERSAC J., GUILLAM C., DEBUSSCHE C.: Mucopolyosides - sulfates de la muqueuse gastrique humaine. Etude histo-autoradiographique avec le $S_{35}O_4Na_2$ de fragments prélevés par biopsie. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1960, 9-10, pp. 293-309.
- 31.- CRESSERI A., CANTONE A., PICCININI F., CAPRARO V. : Hematopoietic and nitrogensparing effect of preparations from hog gastric mucosa with high content of blood group substances. Blood, 1958, 8 : 156.
- 32.- CREVIER R., BELANGER L.F. : Démonstration par électrophorèse et autoradiographie d'une sulfomucoprotéine synthétisée à l'aide de radiosulfate par la glande gastrique du rat. C.R. Soc. Biol. 1954, 148, pp. 1530-1534.
- 33.- DALHAMM T. Mucous flow and ciliary activity in the trachea of healthy rats and rats exposed to respiratory irritant gases. Acta physiologica Scandinavica, 1956, Vol. 36, Suppl. 123.
- 34.- DEBRAY C.H., HARDOUIN J.P., LAUMONIER R., CERF M., MARTIN E.: Les ulcères gastro-duodénaux de la Delta-cortisonothérapie. La Sem. Hôp. Paris, 22 Septembre 1956, pp. 3616-3626.
- 35.- DECLERCQ F., MALMENDIER C., STRYCKMANS P. : Electrophorèse sur papier des sécrétions prélevées dans les bronches. Acta. Tubercul. Pneum. Belgica, 1959, 50, p. 5.
- 36.- DENKO C.W. : Effect of hydrocortisone and cortisone on fixation of S_{35} in stomach. J. Labor. Clin. Med. 1958, 51, 174.
- 37.- DISCHE Z. : Reciprocal relation between fucose and sialic acid in mammalian glycoproteins. Ann. N.Y. Acad. Sci. 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, p. 259.
- 38.- DZIEWIATKOWSKI D.D. : Autoradiographic studies with S_{35} sulfate. Internat. Rev. of Cytology, 1958, 7 : pp. 159-193.
- 39.- FALK H.L., KOTIN P., ROWLETTE W. : The response of mucus-secreting epithelium and mucus to irritants. Ann. N.Y. Acad. Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, pp. 583-608.
- 40.- FLOREY H., CARLETON H.M., WELLS A.Q. : Mucus secretion in the trachea. Brit. J. of Exper. Path. 1932, Tome XIII, pp. 269-284.

- 41.- GANDOLFI M. : Contributo alla conoscenza delle sostanze mucopolisaccaridiche nell'epithelio bronchiale umano in condizioni normali e patologiche.
Annales d'Histoch. 1962, N° 1, 7, Page 13.
- 42.- GERNEZ-RIEUX Ch., BISERTE G., VOISIN C., HAVEZ R., CUVELIER R. : Etude biochimique de l'expectoration au cours de la bronchite chronique (caractéristiques et variations des glycoprotéides riches en acides sialiques).
J. Franç. de Méd. et Chir. Thor. Février-Mars 1963, Tome XVII, N° 2, pp. 125-134.
- 43.- GLASS G.B.J., PUGH B.L., WOLF S. : A new modification of the hemoglobin technic for the determination of pepsin in gastric juice adapted for a wide range of values.
Rev. Gastroenterol. 1951, 18 : 670.
- 44.- GLASS G.B.J., : Gastric mucin and its constituents : Physico-Chemical characteristics, cellular origin, and physiological significance.
Gastroenterology, January 1953, 23, N° 1, pp. 636-658.
- 45.- GLASS G.B.J., STEPHANSON L., RICH M. : Paper electrophoretic analysis of gastric juice in health and diseases and its physiological and clinical significance.
Gastroenterol. 1956, 86, : 384.
- 46.- GLASS G.B.J., RICH M., STEPHANSON L. : Comparative study of mucoproteins of human gastric juice and serum.
Gastroenterology, 1958, 34 : pp. 598-615.
- 47.- GLASS G.B.J., NIEBURGS HE., HITZELBERGER A.L., TELATAR H. : Effect of corticosteroids on gastric cytology and histology in Humans.
Clin. Research, 1960, 8 : 200
- 48.- GLASS G.B.J. : Biologically active materials related to gastric mucus in the normal and in the diseased stomach of man.
Gastroenterology, 1962, 43 : 310.
- 49.- GLASS G.B.J. : Muco-substances of gastric secretion in man and their biological activity.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, p. 775.
- 50.- GOCO R.V., KRESS M.B., BRANTIGAN O.C. : Comparison of mucus glands in the tracheo-bronchial tree of man and animals.
Ann. N.Y. Acad. Sci. (30 March 1963), Vol. 106, Art. 2, pp. 555-571.

- 51.- GRAY S.J., BENSON J.A. Jr., REIFENSTEIN W.W., SPIRO H.M. : Chronic stress and peptic ulcer. I.- Effect of corticotropin (A.C.T.H.) and cortisone on gastric secretion.
J.A.M.A., 1951, 147 : 1529.
- 52.- HALE C.W. : Histochemical demonstration of acid polysaccharides in animal tissues.
Nature, 1946, 157 : 802.
- 53.- HIRSCHOWITZ B.I., STREETEN D.H.P., POLLARD H.M., POLT H.A.Jr : Role of gastric secretions in activation of peptic ulcer by Corticotropin A.C.T.H.
J.A.M.A., 1955, 158 : 27.
- 54.- HIRSCHOWITZ B.I. : Role of A.C.T.H. and adrenal cortex in human peptic ulcer. First proceeding of gastroenterology research group.
Gastroenterol. 1956, 31 : pp. 419-421.
- 55.- HIRSCHOWITZ B.I., STREETEN D.H.P., LONDON J.A., POLLARD H.M. : Effect of eight-hour infusions of A.C.T.H. and the adrenocortical steroids in normal man. I.- Basal gastric secretion and plasma and urinary pepsinogen.
J. Clin. Investigation, July 1957, 36 : 1171.
- 56.- HITZELBERGER A.L., GLASS G.B.J. : Effects of corticosteroids on non-dialyzable substances of the gastric juice.
Fed. Proc. 1960, 19 : 190.
- 57.- HITZELBERGER A.L., GLASS G.B.J. : Effects of corticosteroids in human beings on the secretion of large molecular substances of gastric juice.
J. Lab. and Clin. Med., April 1962, Vol. 59, N° 4, pp. 575-587.
- 58.- HOLLANDER F. : The physiology and the chemistry of the secretion of gastric mucus.
Gastroenterology : September 1962, 43, N° 3, pp. 304-309.
- 59.- HOLLANDER F. : The electrolyte pattern of gastric mucinous secretion : its implication for cystic fibrosis.
Ann. N.Y. Acad. of Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, pp. 757-766.
- 60.- HOROWITZ M.I. ; HOLLANDER F. : Carbohydrate composition of gastric mucinous secretions.
Federation Proc., 1962, 21-A 262.

- 61.- HOROWITZ M.I. : Macromolecules of the gastrointestinal tract.
Ann. N.Y. of Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, pp. 278-287.
- 62.- HOSKINS L.C., ZAMCHECK N. : Studies on gastric mucins in health and disease.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, p. 767.
- 63.- HUNT T.E. : Mitotic activity in the gastric mucosa of the rat after fasting and refeeding.
Anat. Record. 1957, 127, pp. 539-550.
- 64.- JANOWITZ H.D., WEINSTEIN V.A., HOLLANDER F. : Effect of cortisone on healing of experimental gastric ulcer.
Fed. Proc., 1955, 14, 79.
- 65.- JANOWITZ H.D., WEINSTEIN V.A., SHAER R.G., CEREGHINI J.F., HOLLANDER F.: The effect of Cortisone and Corticotropin on the healing of gastric ulcer : an experimental study.
Gastroenterology, 1958, Vol. 34, pp. 12-20.
- 66.- JENNINGS M.A., FLOREY H.W. : Autoradiographic observations on the mucous cells of the stomach and intestine.
Quart. J. Exp. Physiol. 1956, 41, pp. 131-152.
- 67.- JENNINGS M.A. : The uptake of Sulphur 35 by the trachea and gall - bladder.
Quart. J. Exp. Physiol. 1958, 43, p. 60.
- 68.- JOHANSEN P.G. : Some observations on mucous secretions in cystic fibrosis of the pancreas.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art.2, pp.755-756
- 69.- KAWASAKI H. : Molisch-positive mucopolysaccharides of gastric cancers as compared with the corresponding components of gastric mucosa.
Tohoku J. Exper. Med., 1958, Vol. 68, N° 2, pp. 119-132.
- 70.- KORDIK P., BULBRING E., BURN J.H. : Ciliary movement and acetyl-choline.
Brit. J. Pharmacol. 1952, 7 : pp. 67-79.
- 71.- KOWALEWSKI K., STRUTZ W.A. : Uptake of radiosulfate by the gastric tissue and gastric secretion in cortisone treated shay rats.
Acta Endocrin. 1959, 31, 107.
- 72.- LAMBERT R. : Les aspects récents de l'ulcère expérimental.
Librairie ARNETTE, 1958, pp. 244-312.

- 73.- LAMBLING A., CACHIN M., CONTE M., BONFILS S., Mme CONTE-MARTI, LEVILLAIN L.,
RICHIR C. : Les lésions gastriques provoquées par les dérivés cortisoniques.
Etude humaine et expérimentale.
La Presse Médicale, 65ème Année, 23.X.1957, N°76, pp.1695-1698.
- 74.- LAVAL P., MEYER G., Mlle ROSIER : Electrophorèse et immunoélectrophorèse
des sécrétions bronchiques.
J. Fr. Med. et Chir. Thor. Juin-Juillet 1961, 15, N°4, pp.583-593
- 75.- LAYTON L.L. : Effect of cortisone upon Chondroitin sulfate synthesis by
animal tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 76, 596.
- 76.- LAYTON L.L. : Cortisone inhibition of mucopolysaccharide synthesis in intact
rat.
Arch. Biochemistry, June 1951, 32 : pp. 224-226.
- 77.- LAYTON L.L. : Effect of cortisone upon tissue synthesis of acid mucopoly-
saccharides.
Publ. Schweiz. Akad. Med. Wissensch. Feb. 1952, 8 : pp. 74-78.
- 78.- LEATHEM J.H. : Recent Progress in hormone Research : Hormone and protein nu-
trition. 1958, Vol. 15, pp. 141-177.
- 79.- LENCZYK M. & Al. : The influence of cortisone and A.C.T.H. on the morpholo-
gical structure of the gastric mucous membrane in rats.
Pol. Surg. Rev., 1959, 31 : 15.
- 80.- LIM R.K.S. : The gastric mucosa.
Quart. J. Micro. Sci. 1922, 66 : pp. 187-192.
- 81.- LIPSCHUTZ A., SALCEDO A. : Hémorragie gastrique par inanition chez le rat.
C.R. Soc. Biol., 1936, 121, pp. 340-342.
- 82.- LUCHERINI T., GOSPODINOFF A., : Sull' attività ulcerogena dei nuovi steroidi
di sintesi.
Minerva Med., 1956, 47 : pp. 867-874.
- 83.- MENGUY R., SMITH W.O. : Inhibition of gastric secretion in the rat by nor-
mal human gastric juice.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1959, 102 : 665.
- 84.- MYHRE E. : Regeneration of the fundic mucosa in rats. III.- Further studies
of the effect of corticotropin, and cortisone and of stress.
A.M.A. Arch. Path. 1959, 68 : 134.

- 85.- MYHRE E. : Regeneration of the fundic mucosa in rats. V.- An autoradiographic study on the effect of cortisone.
Arch. of Path., October 1960, 70, N° 4, pp. 94/476-103/485.
- 86.- OBERLAD E., BOSTROM H. : An autoradiographic study of the incorporation of S_{35} . Labelled sodium sulfate in different organs of adult rats and rabbits
Acta Path. Microbiol. Scand. 1952, 31 : pp. 339-344.
- 87.- PALEY P.Y. : La sécrétion bronchique et sa pathologie.
Thèse, PARIS, 1946.
- 88.- PERRY W.F., BOYD E.M. : A method for studying expectorant action by direct measurement of the output of respiratory tract-fluids.
J. of Pharmacol. and Exper. Therap. 1941, LXXIII, pp. 65-77.
- 89.- POLICARD A., GALY P. : Les bronches. Structures et mécanismes à l'état normal et pathologique.
Masson Ed. PARIS, 1945.
- 90.- POTTER J.L., MATTHEWS L.W., LEMM J., SPECTOR S. : Human pulmonary secretions in health and disease.
Ann. N.Y. Acad. of Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art.2, pp.692-697.
- 91.- RASANEN T. : Mitotic activity in rat epidermis and gastric mucosa after glucocorticoid administration.
Growth, 1962, 26, N° 1, 1-14.
- 92.- SALVATO P. : Studio istomorfologico e istochimico della mucosa bronchiale nell'asma.
Minerva Med. 1958, 49, pp. 2868-2877.
- 93.- SHEFFNER A.L. : The reduction in vitro in viscosity of mucoprotein solutions by a new mucolytic agent, N-acetyl-L-cysteine.
Ann.N.Y. Acad.of Sci., 30 March 1963, Vol. 106, Art. 2, p. 298.
- 94.- SIGUIER F., ZARA, WELTI J.J., SERAOUN J., ORCEL : Bronchopneumonie tuberculeuse terminale et atrophie de la paroi gastrique succédant au traitement par la cortisone d'une Lupo-érythémato-viscéríte maligne.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1951, 67, pp. 930-938.

- 95.- SILBER R.H., PORTER C.C. : Nitrogen balance liver protein repletion and body composition of cortisone treated rats.
Endocrinology, May 1953, 52, pp. 518-525.
- 96.- SKORYNA S.C., WEBSTER D.R., KAHN D.S. : New method of production of experimental gastric ulcer : effects of hormonal factor on healing.
Gastroenterology, 1958, 34, 1.
- 97.- SMITH W.O., HOKE R., LANDY J., CAPUTTO R., WOLF S. : The nature of the inhibitory effect of normal human gastric juice on Heidenhain pouch dogs.
Gastroenterology, 1958, 34 : 181.
- 98.- STARACE G., NOFERI A., SPADA U., Di TOMMASI M. : Effetti del prednisolone sul polmone di ratto dopo disseptelizzazione bronchiale sperimentale indotta.
Gazz. Med. Ital., Février 1963, Vol. 122, N° 2, pp. 39-42.
- 99.- STEVENS C.E., LEBLOND C.P. : Renewal of the mucous cells in the gastric mucosa of the rat.
Anat. Rec., 1953, 115, pp. 231-245.
- 100.- TEIR H., ISOTALO A. : Influence of cortisone on mitosis : effect of a single dose and prolonged application.
Ann. Med. Exper. & Biol. Fenn., 1953, 31, pp. 171-180.
- 101.- TEIR H., CARPEN I. : Influence of adrenalectomy and hypophysectomy in the mitotic frequency of some labile and stable organs of the rat.
Acta Path. Microb. Scand. 1959, 47, pp. 291-296.
- 102.- TREMOLIERES J., DERACHE R., LOWY R. : Effets métaboliques de la cortisone.
Path. Biol., Novembre 1958, 34ème Année, N°21-22, pp. 1729-1759.
- 103.- TUEKISCHER E., WERTHEIMER E. : Adrenalectomy and gastric secretions.
J. Endocrinol. 1945, 4, 143.
- 104.- TURIAF J. CHABOT J. : La Cortisone "buccale" dans le traitement ambulatoire de l'asthme et des maladies rhumatismales.
La Rev. du Prat., 1952, T. 2, N° 33, pp. 2203-2207.
- 105.- TURIAF J. : Prophylaxie et traitement des accidents de l'hormonothérapie cortico-surrénale par la cortisone.
La Rev. du Prat. 1953, T. 3, N° 33, pp. 2503-2514.

- 105.- TURIAF J. : L'asthme à dyspnée continue.
Bull. Méd. 1953, N° 20, pp. 451-460
- 106.- TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y. : La prophylaxie par la testostérone de l'atrophie surrénalienne provoquée par les traitements à la cortisone.
La Presse Médicale, 1953, N° 40, pp. 825-826.
- 107.- TURIAF J. ZIZINE L., JEANJEAN Y., Mme DEPRAETER : Action protectrice de la testostérone sur la corticosurrénale pendant l'administration de Cortisone.
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1953, N°17-18, pp. 549-555.
- 108.- TURIAF J. MARLAND P., JEANJEAN Y. : Le traitement au long cours des asthmes à dyspnée continue par l'hydrocortisone en comprimés.
La Rev. du Prat. 1954, T. 4, N° 32, pp. 3037-3040.
- 109.- TURIAF J., MARLAND P., BLANCHON P., JEANJEAN Y. : Le traitement au long cours des asthmes graves par la cortisone en comprimés.
J. Franç. de Méd. et Chir. Thor., 1954, T. 8, N°6, pp. 592-616.
- 110.- TURIAF J. ZIZINE L., JEANJEAN Y. : Protection de la cortiso-surrénale pendant les cures prolongées de cortisone.
La Vie Médicale, 1954, N° Spécial de Noël, pp. 98-100.
- 111.- TURIAF J., ZIZINE L., JEANJEAN Y. : L'atrophie du cortex surrénalien provoquée par l'administration de cortisone. Témoignages morbides. Génèse, Prophylaxie.
La Sem. Hôp. "Ann. de la Recherche Méd.", 1955, N°1, pp. 4-18.
- 112.- TURIAF J. MARLAND P., JEANJEAN Y. : La Delta I dehydrocortisone (métacortandracine) dans le traitement de l'asthme.
La Rev. du Prat. 1955, T. 5, N° 33, pp. 3519-3527.
- 113.- TURIAF J. : Le traitement des asthmes graves par la corticothérapie surrénalienne.
In Journées Médico-Chirurgicales de la Timone des 19-20-21 Nov. 1955, pp. 243-256. Sopic Ed., 36 Bd Michelet, Marseille.
- 114.- TURIAF J., BLANCHON P., SAUVAN R., GEORGES R. : Le coeur pulmonaire chronique des asthmatiques et son traitement par les hormones du cortex surrénal (A.C.T.H., Cortisone et ses dérivés).
Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp Paris, 1956, N° 7-8, pp. 188-216.

- 115.- TURIAF J., MARLAND P., JEANJEAN Y., Mme DEPRAETER : Les accidents osseux de la corticothérapie surrénalienne (A.C.T.H., Cortisone et ses dérivés) 3ème Conférence Int. des Maladies rhumatismales, Aix-les-Bains, 28 Juin-1er Juillet 1956, Vol. des Rapports, pp. 695-725.
- 116.- TURIAF J., MARLAND P., BLANCHON P. : Traitement des asthmes graves par les hormones anti-inflammatoires.
Entretiens de Bichat, 1956, Expans. Scient. Franç. Ed., PARIS.
- 117.- TURIAF J., M. & Mme BASSET, JEANJEAN Y., MILHAUD J.C. : Le rôle de la carence protidique dans la genèse des lésions de la muqueuse gastrique au cours du traitement par la cortisone.
Arch. des Mal. App. Digest et Mal. de la Nutrition, 1959, T. 48, pp. 1657-1660.
- 118.- TURIAF J. : Accidents et prophylaxie des accidents de la corticothérapie en cures prolongées.
La Rev. du Prat. 1960, T. X, N° 29, pp. 3143-3150.
- 119.- TURIAF J. : Manifestations et prophylaxie des accidents provoquée par la corticothérapie au long cours.
La Rev. du Prat. T. X, N° 29, 11 Nov. 1960, p. 3143.
- 120.- TURIAF J., BASSET G. : Place de la triamcinolone dans le traitement de l'asthme.
La Presse Médicale, 1961, N° 13, p. 581.
- 121.- TURIAF J., BASSET G., JEANJEAN Y. : Recherches sur le pouvoir protecteur d'un anabolisant, la norethandrolone, sur la cortico-surrénale des rats soumis à l'hydrocortisone.
C.R. Soc. Biol., Séance du 10.2.1962, T. 156, N°2, p. 232.
- 122.- TURIAF J., BASSET G. BASSET F. : Rôle de la carence protéique et de l'hypercatabolisme azoté dû à la cortisone sur la sécrétion des cellules à mucus des bronches et de l'estomac du rat.
C.R. Soc. Biol., Séance du 9.2.63, T. 157, N°2, pp. 232.
- 123.- TURIAF J., BASSET G., BASSET F. : Action des cortisoniques sur la sécrétion du mucus bronchique dans l'asthme.
J. Fr. Med. & Chir. Thor., 1963, 17, N° 3, p. 313.
- 124.- VILLAREAL R., GANNONG W.F., GRAY S.J. : Effect of Adrenocorticotrophic hormone upon the gastric secretion of hydrochloric acid, pepsin and electrolytes in the dog.
Am. J. of Physiol. 1955, Vol. 183, 485.

- 125.- WARFVINGE L.E. : Paper electrophoresis of sputum.
Acta Medica Scand. 1955, 153, 49.
- 126.- WEINSHELBAUM E.I., FERGUSON D.J. : The effect of cortisone on mucosal resistance to ulceration.
Gastroenterology, January 1963, 44, N° 1, 52.
- 127.- WERNER I. : Studies on glycoproteins from mucous epithelium and epithelial secretions.
Acta. Soc. Med. Upsaliensis 1953, 58, 1.
- 128.- WHITE J.C., ELMES P.C., WALSH A. : Fibrous proteins of pathological bronchial secretions studied by optical and electron-microscopy : desoxyribonucleoprotein and mucoprotein in bronchial secretions.
J. Path. and Bacteriology, 1954, 67, p. 105.
- 129.- WHITEHOUSE M.W., POSTROM H. : Studies on the action of some anti-inflammatory agents in inhibiting the biosynthesis of mucopolysaccharidsulfates.
Biochem. Pharmacol. 1961, 7, 135.
- 130.- WINTER H.A. : Effect of fasting upon tolerance of normal rats to high carbohydrate diet administered by stomach tube.
Am. J. Physiol. September 1946, 147, pp. 228-232.

